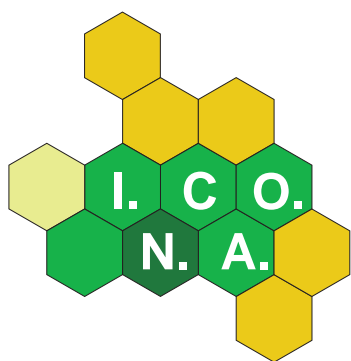
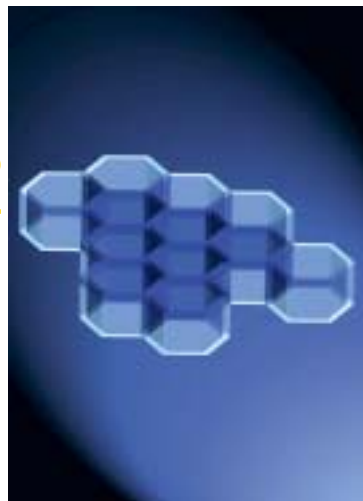


# Il progetto Icona 2002



Intermedia editore

# Il progetto Icona 2002



|    |  |
|----|--|
| 2  | Sintesi del progetto   |
| 6  | Caratteristiche della corte al maggio 2002   |
| 12 | Il razionale   |
| 13 | Organizzazione dello studio  |
| 14 | Elenco centri partecipanti a I.CO.N.A.   |
| 20 | Articolazione dello studio <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>dati clinico-epidemiologici</i></li><li>- <i>banca biologica</i></li><li>- <i>dati comportamentali</i></li></ul> |
| 22 | Modalità di trattamento dati - partner tecnologico   |
| 24 | Studi istituzionali resi possibili attraverso il network di I.CO.N.A.  |
| 25 | Pubblicazioni a stampa e presentazioni in ambito congressuale  |
| 32 | Contributi dello studio I.CO.N.A. alla ricerca sull'Aids   |
| 41 | Ruolo dello sponsor  |

## Sintesi del progetto

**Il Progetto I.CO.N.A.** (*Italian Cohort Naive Antiretrovirals*) nasce nel 1997 ed ha una durata prevista di 10 anni. È uno studio osservazionale condotto su un'ampia coorte di persone HIV-positive, che ha in sé diversi elementi di originalità.

Gli studi osservazionali si differenziano dagli studi clinici sperimentali e controllati nella metodologia, negli obiettivi ed abitualmente nella durata e nella numerosità dei soggetti arruolati. Negli **studi clinici controllati** è valutato il raggiungimento di un numero limitato di end-points primari o secondari su casistiche rigidamente selezionate ed attribuite secondo un criterio di randomizzazione a diversi trattamenti. La numerosità dei soggetti arruolati e la durata dello studio è pre-calcolata al fine di garantire significato statistico ad eventuali differenze emerse tra i gruppi che compongono lo studio. Le condizioni sperimentali sono pertanto in buona misura precostituite la fine di conferire massima efficacia allo studio. La numerosità della casistica ed il tempo di osservazione sono fortemente limitati.

Gli **studi osservazionali** si pongono l'obiettivo di fotografare periodicamente le dimensioni di vari parametri su una coorte di soggetti selezionati in funzione di ampi criteri di inclusione. Questi studi si fondano su premesse metodologiche assai meno rigorose rispetto agli studi sperimentali ma nel contempo permettono di ottenere informazioni più aderenti a quanto di fatto avviene "sul terreno".

La validità statistica dei dati osservazionali, inficiata dal ridotto rigore metodologico e dal numero di variabili praticamente infinite, è recuperata dall'elevata numerosità dei soggetti arruolati.

Gli studi osservazionali non possono sostituire gli studi sperimentali ma li completano, verificandone i risultati sul campo su ampie casistiche e per lunghi tempi di osservazione. La varietà di dati raccolti permette inoltre numerose possibilità di aggregazione e la messa in evidenza di varie correlazioni.

La coorte I.CO.N.A. è costituita da oltre 5.000 persone HIV-positive, arruolate tra il 1° aprile 1997 e il 31 marzo 1999 e successivamente dal 1° gennaio 2000 al 31 marzo 2001 da parte di 68 Centri operanti sull'intero territorio Nazionale e coordinati da 6 Centri Universitari. Gli arruolamenti sono stati riaperti il 1° gennaio 2002 per permettere un continuo monitoraggio delle nuove infezioni da HIV in Italia.

I soggetti arruolati rispondevano ad un unico criterio di inclusione rappresentato dal non avere mai assunto farmaci antiretrovirali. I.CO.N.A. nasce pertanto come **coorte nazionale di soggetti "naives" per la terapia antiretrovirale**. La successiva gestione delle persone arruolate è interamente affidata ai Medici del Centro di riferimento cui spetta l'unico impegno di fornire i dati richiesti dal protocollo I.CO.N.A.

I.CO.N.A. si affianca oggi ad altre prestigiose coorti europee ed americane, con le quali collabora in progetti di ricerca internazionali.

Il progetto è attivo dal 1° aprile 1997 ed ha prodotto numerosi contributi scientifici. In particolare, si segnalano i seguenti studi:



- strategie di inizio della terapia antiretrovirale;
- analisi del decorso dell'infezione da HIV dall'inizio del trattamento con farmaci antiretrovirali prescritti secondo le indicazioni del Centro;
- frequenza e motivazioni della sospensione del primo trattamento con farmaci antiretrovirali;
- modalità di accesso alle terapie antiretrovirali in rapporto a variabili comportamentali e cliniche;
- presenza di coinfezioni da virus patitici e influenza delle stesse su efficacia e tossicità della terapia antiretrovirale
- aderenza alle terapie antiretrovirali in rapporto a variabili demografico-comportamentali e cliniche;
- frequenza di mutanti di HIV resistenti ai farmaci antiretrovirali nella popolazione naive che deve iniziare un trattamento antiretrovirale e predittività delle stesse sull'esito virologico della terapia; diffusione in Italia di ceppi non-B
- collaborazione allo studio DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-Hiv Drugs), promosso dall'EMEA, a cui partecipano altre coorti internazionali, con lo scopo di verificare, in una casistica di oltre 20.000 persone, il rischio di eventi cardiovascolari in corso di terapia antiretrovirale.

Oltre alla raccolta di dati epidemiologici e clinici, I.CO.N.A. ha pure previsto una **banca di materiale biologico** integrata con la coorte, che permette ai Ricercatori italiani di disporre di uno strumento strategico per indagini virologiche.

La metodologia del lavoro in rete offre infine ai singoli Centri ampie possibilità di aggregarsi in modo flessibile nell'analisi di dati di rilevanza regionale.

In Italia, il progetto I.CO.N.A rappresenta la prima esperienza di studio multicentrico su larga scala basato sull'utilizzo di una rete informatica alimentata ed a disposizione sia della ricerca di base che della pratica clinica.

Ha la caratteristica di essere unica al mondo

- [per la numerosità e la tipologia delle persone sieropositive:](#) oltre 5.000 persone naive da trattamenti all'inizio dell'osservazione
- [per la considerazione della persona sieropositiva nella sua globalità.](#)

In tale coorte vengono valutate non solo l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci, ma anche gli aspetti legati al vissuto della persona sieropositiva ed all'ambiente con il quale interagisce.

È infine un esempio di proficua collaborazione tra industria privata e strutture pubbliche con l'obiettivo di:

- promuovere la ricerca scientifica
- migliorare la pratica clinica
- identificare i bisogni della persona sieropositiva nel suo complesso

I risultati conseguiti nei primi cinque anni di funzionamento in termini di pubblicazioni scientifiche, comunicazioni a congressi internazionali e richieste di collaborazione da altri progetti di ricerca, hanno confermato la validità del progetto e le potenzialità dei Ricercatori.

**Italian  
Cohort**



Studio I.CO.N.A.

68 Centri clinici partecipanti



## Caratteristiche della coorte al maggio 2002

Sono stati arruolati in I.CO.N.A. un totale di 5.014 soggetti anti-HIV positivi naive da terapia antiretrovirale, di cui 3.507 (69,9%) di sesso maschile e 1.507 (30,1%) di sesso femminile.

Nella Figura 1 vengono illustrate le vie di trasmissione principali dell'infezione da HIV dei soggetti inclusi nella coorte: 1.718 soggetti (34,5%) si sono infettati per via eterosessuale, 1.628 (32,5%) riferiscono una pregressa tossicodipendenza, 892 (17,8%) riferiscono rapporti omosessuali, 512 (10,1%) sono tossicodipendenti attivi, in 217 (4,3%) la via di trasmissione è sconosciuta, 29 soggetti (0,6%) si sono infettati per emotrasfusioni e 18 (0,2%) per altre vie di trasmissione.

La frequenza delle diverse vie di trasmissione differisce in relazione al sesso (Figura 2).

Tra i maschi il 35,8% è ex tossicodipendente (1.257); il 25,4% omosessuale (892); il 21,6% eterosessuale (758); l'11,7% tossicodipendente attivo (409); lo 0,6% trasfuso (21).

Tra le femmine, invece, il 63,7% è eterosessuale (960); il 24,6% è ex tossicodipendente (371); 6,8% è tossicodipendente attivo (103); 4% sconosciuto (8).

Come si vede dal grafico della Figura 3, la trasmissione per via sessuale è in incremento tra gli arruolati negli ultimi due anni, in cui il 41,5% si è infettata per via eterosessuale ed il 20,8% per via omosessuale. Per contro vi è una netta diminuzione dei soggetti che riferiscono una pregressa tossicodipendenza quale fattore di rischio (dal 37,3% degli arruolati nel 1997 al 12,5% degli arruolati nel 2002).

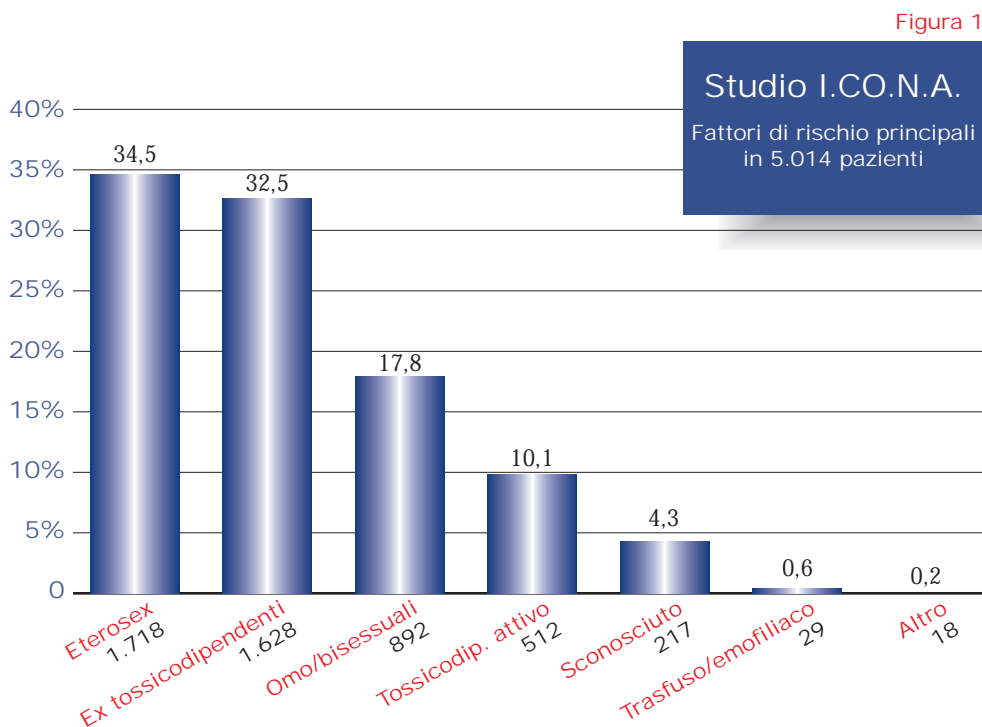


Figura 2

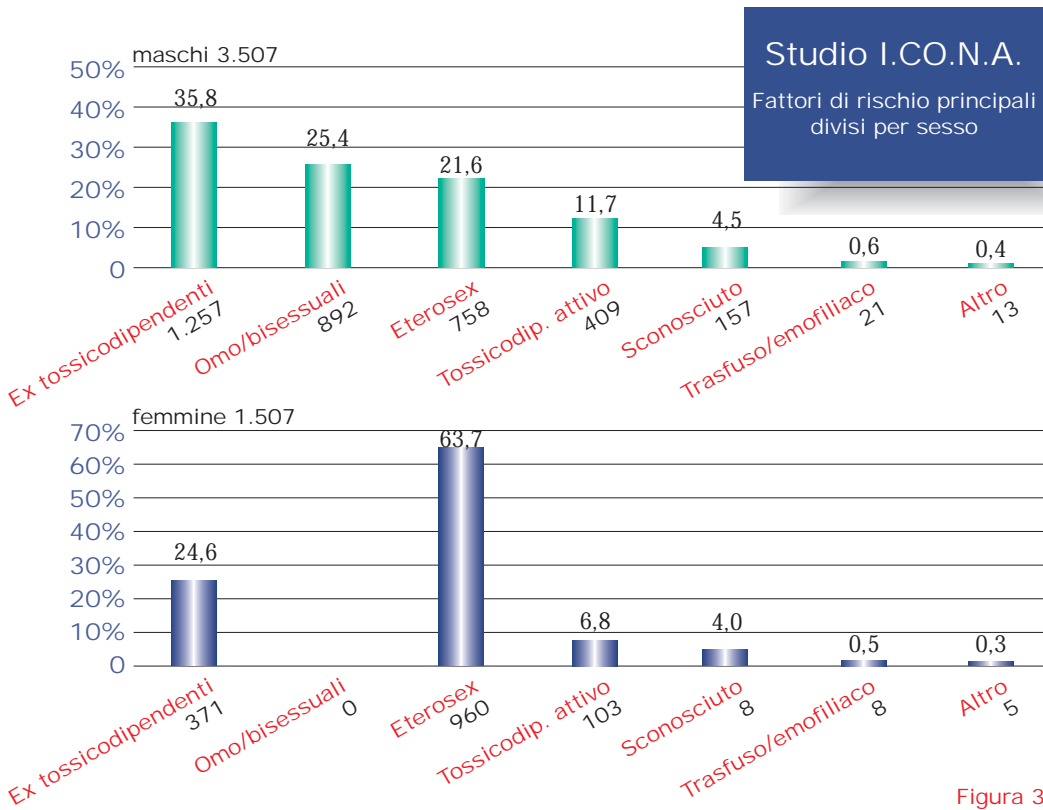


Figura 3

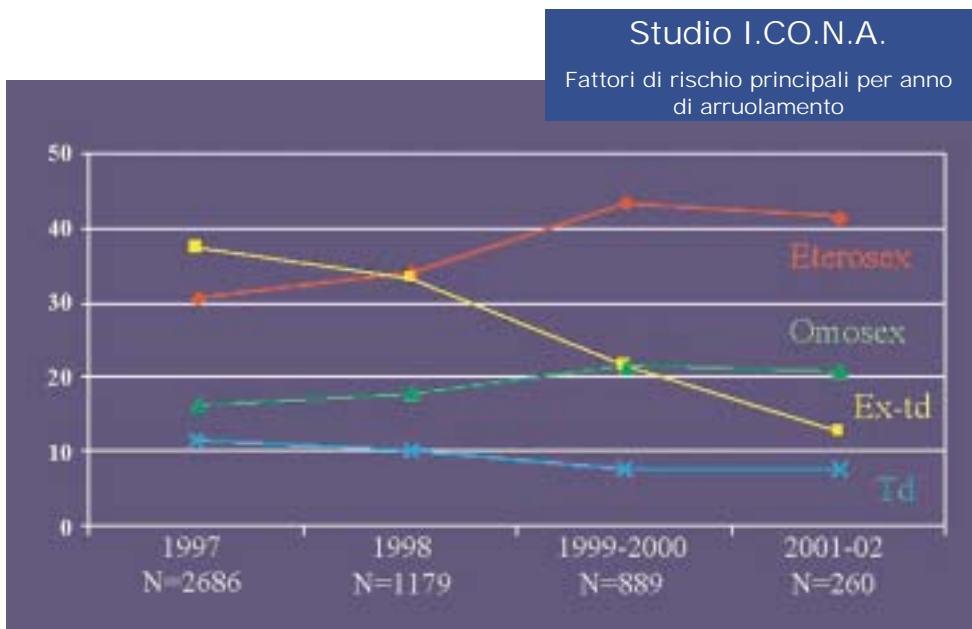
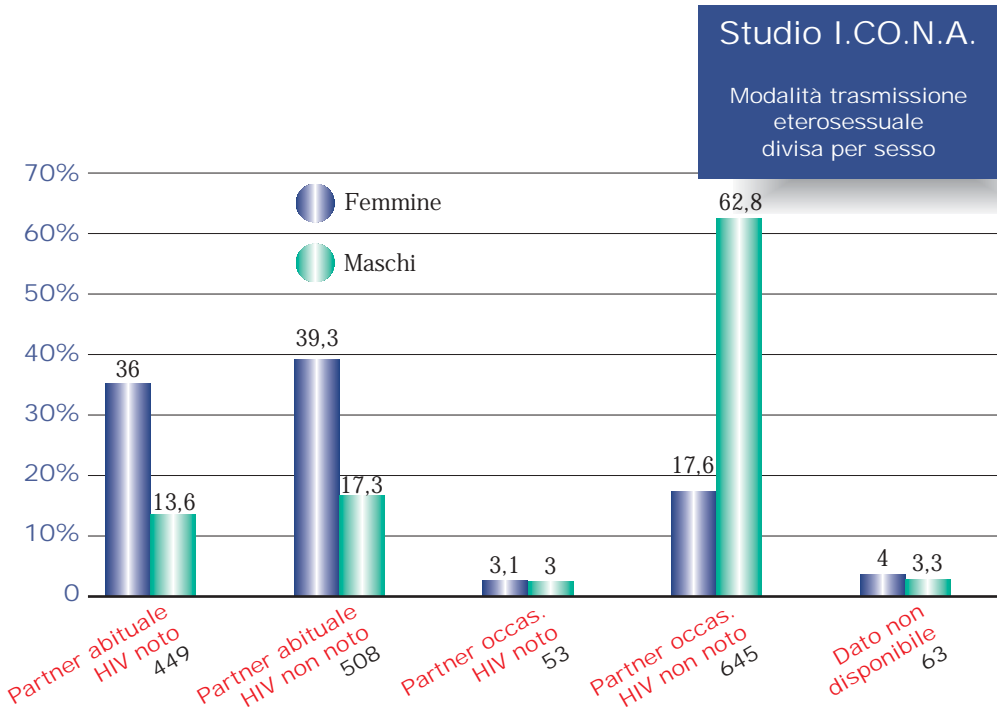




Figura 4



Nettamente diversa è la modalità di acquisizione dell'infezione per via eterosessuale in relazione al sesso (Figura 4). Tra i maschi il 62,8% è stato infettato da un partner occasionale HIV non noto (645); il 17,3% dal partner abituale HIV non noto (508); il 13,6% dal partner abituale HIV noto (449) e il 3% dal partner occasionale HIV noto (53).

Tra le femmine invece il 39,3% è stata infettata da un partner abituale HIV non noto (508); il 36% da un partner abituale HIV noto (449); il 17,6% da un partner occasionale HIV non noto (645) e il 3,1% da un partner occasionale HIV noto (53).

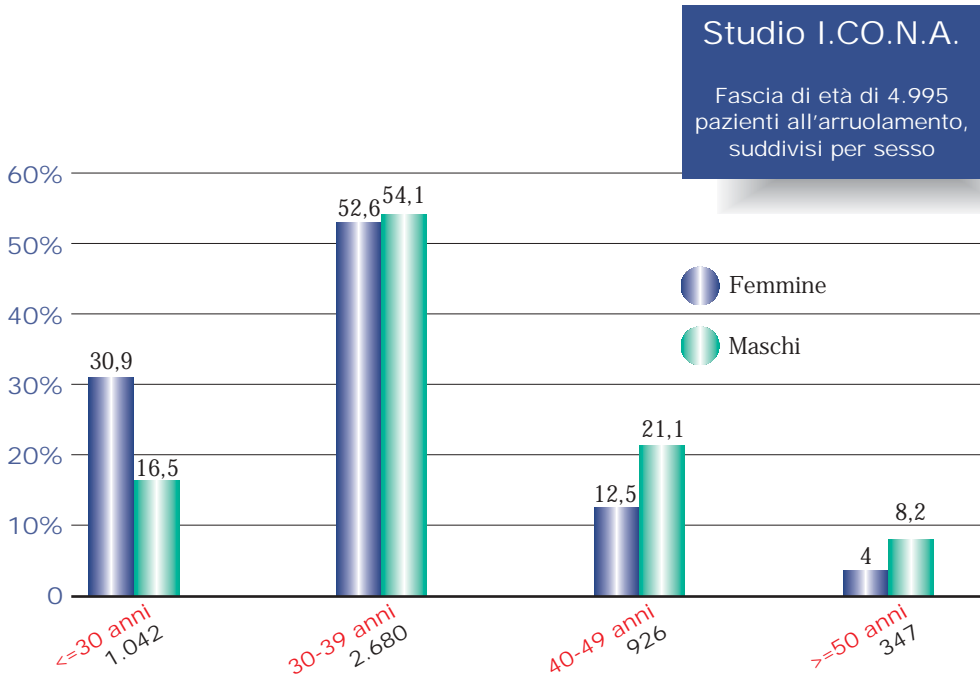
Si può quindi ipotizzare che l'infezione da HIV faccia il suo ingresso nella coppia veicolata dal maschio che si contagia attraverso rapporti occasionali e che infetta la partner abituale consapevole o meno dello stato di sieropositività del compagno.

L'età media dell'intera coorte è di 36 anni (mediana 35). I maschi sono un po' più anziani delle femmine: l'età media è di 37 anni nei maschi e 34 anni nelle femmine.

Nella Figura 5 vengono visualizzate le diverse fasce di età della coorte:

- 1.042 soggetti hanno meno di 30 anni: il 30,9% delle donne e il 16,5% degli uomini;
- 2.680 soggetti hanno dai 30 ai 39 anni: il 54,1% degli uomini e il 52,6% delle donne;
- 926 soggetti hanno tra i 40 e i 49 anni: il 21,1% degli uomini e l'12,5% delle donne;
- 347 soggetti hanno più di 50 anni: l'8,2% degli uomini e il 4% delle donne.

Figura 5



Dei 5.014 pazienti arruolati, ha un lavoro dipendente il 45%, è disoccupato il 23,7%, ha un lavoro autonomo il 16,1%, è casalinga il 6,2%, ha un lavoro saltuario il 4,9%, è pensionato il 2,3% ed è studente l'1,3% (Figura 6).

Riguardo la professione, su 3.478 persone il 40,9% è operaio, il 30,2% impiegato, il 19,4% artigiano, il 5,4% dirigente ed il 4% svolge altra attività.

Riguardo la scolarità, su 2.983 pazienti il 48,9% ha il diploma di media inferiore, il 32,3% ha un diploma di media superiore, il 13,6% ha la licenza elementare ed il 5,1% è laureato (Figura 7).

Da questi dati emerge che la coorte ICONA, che fotografa i nuovi HIV positivi in Italia, è costituita da soggetti che in generale non appartengono alle fasce socialmente più deboli, sono spesso impiegati in attività lavorative in più della metà dei casi, hanno un diploma di scuola media superiore, alcuni addirittura una laurea ed una attività dirigenziale.

La distribuzione dei soggetti della coorte in relazione alla Regione di residenza (Figura 8) evidenzia la rappresentatività della coorte a livello nazionale e mostra sostanziali analogie con la distribuzione per Regione di residenza dei casi di AIDS conclamata: al primo posto la Lombardia, seguita da Lazio, Emilia, Toscana e Campania. Nella coorte ICONA gli arruolati residenti in Lombardia rappresentano il 25,2% dei soggetti, i residenti in Lazio il 12,9%, in Emilia-Romagna il 12,5%, in Toscana il 7,6% ed in Campania il 6,8%.

Figura 6

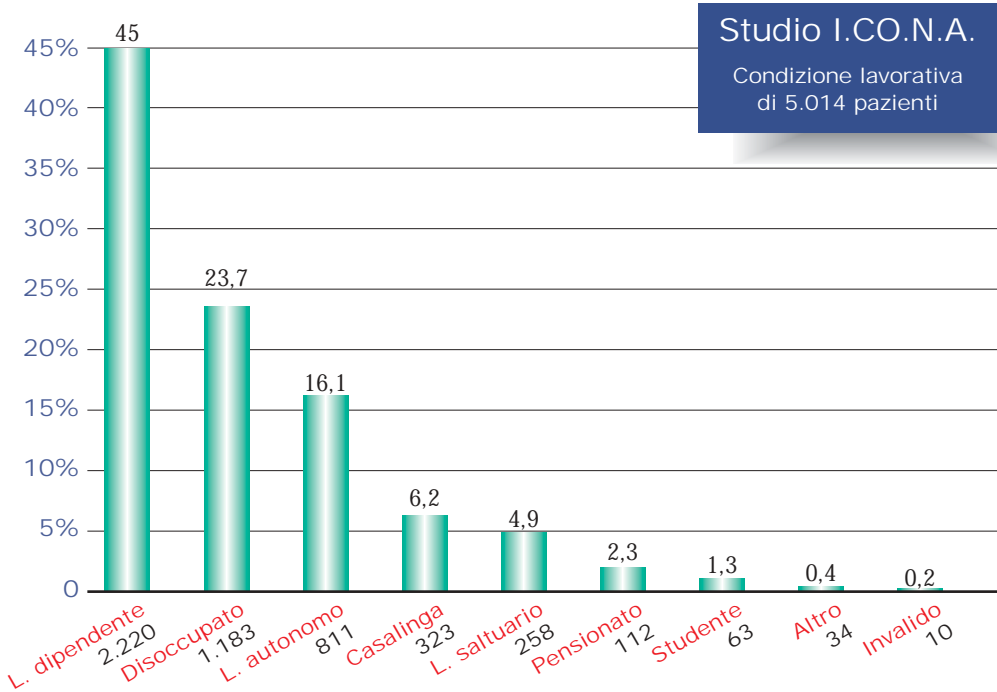


Figura 7

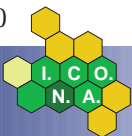
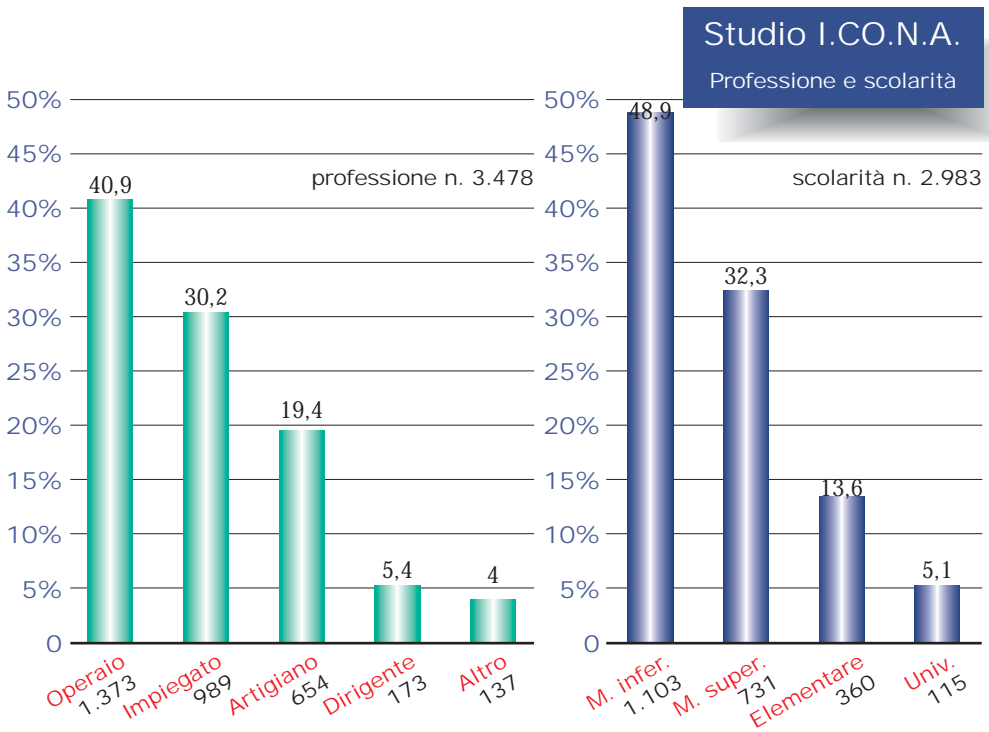


Figura 8



## Il razionale dello studio

Gli studi osservazionali, di popolazione, rivestono attualmente un'importanza basilare nell'approfondimento delle conoscenze sull'infezione da HIV. Con l'introduzione in commercio di un numero crescente di molecole attive è infatti sensibilmente aumentato il numero delle opzioni terapeutiche iniziali e di seconda linea.

Gli studi osservazionali si differenziano dagli studi clinici sperimentali e controllati nella metodologia, negli obiettivi ed abitualmente nella durata e nella numerosità dei soggetti arruolati. Negli studi clinici controllati è valutato il raggiungimento di un numero limitato di end-points primari o secondari su casistiche rigidamente selezionate ed attribuite secondo un criterio di randomizzazione a diversi trattamenti. Il numero dei soggetti arruolati e la durata dello studio è pre-calcolata al fine di garantire significato statistico ad eventuali differenze emerse tra i gruppi che compongono lo studio. Le condizioni sperimentali sono pertanto in buona misura precostituite al fine di conferire massima efficacia allo studio. La numerosità della casistica ed il tempo di osservazione sono fortemente limitati.

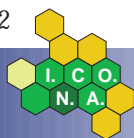
Gli studi osservazionali si pongono l'obiettivo di fotografare periodicamente le dimensioni di vari parametri su una coorte di soggetti selezionati in funzione di ampi criteri di inclusione. Questi studi si fondano su premesse metodologiche assai meno rigorose rispetto agli studi sperimentali ma nel contempo permettono di ottenere informazioni più aderenti a quanto di fatto avviene "sul terreno". La validità statistica dei dati osservazionali, inficiata dal ridotto rigore metodologico e dal numero di variabili praticamente infinite, è recuperata dall'elevato numero dei soggetti arruolati.

Gli studi osservazionali non possono sostituire gli studi sperimentali ma li completano verificandone i risultati sul campo su ampie casistiche e per lunghi tempi di osservazione. La varietà di dati raccolti permette inoltre numerose possibilità di aggregazione e la messa in evidenza di varie correlazioni.

Numerose coorti internazionali (EuroSIDA, Athena, MACS, Swiss Cohort etc) hanno recentemente portato contributi rilevanti alla conoscenza della storia naturale e farmacologica dell'infezione da HIV.

Il progetto I.CO.N.A. nasce con l'obiettivo di dotare i Centri clinici e di ricerca italiani di una coorte di persone sieropositive per HIV di dimensioni paragonabili alle altre coorti internazionali e, nel contempo, di differenziarsi da queste per la tipologia dei soggetti arruolati. I.CO.N.A., "Italian Cohort of Antiretroviral Naive Patients", è infatti l'unica coorte attualmente operativa costituita da soggetti non trattati all'atto dell'arruolamento. È pertanto l'unica coorte in grado di fornire dati attendibili sul ruolo dei primi trattamenti su parametri epidemiologici, clinici, biologici e comportamentali.

Le potenzialità del progetto sono pertanto estremamente ampie e diversificate e possono essere amplificate ulteriormente inserendo nel progetto la raccolta di dati o di materiali biologici indirizzata a studi mirati.



Ad oggi, il progetto I.CO.N.A. ha permesso di ottenere informazioni su:

- analisi del decorso dell'infezione da HIV dall'inizio del trattamento con farmaci antiretrovirali prescritti secondo le indicazioni del Centro;
- frequenza e motivazioni della sospensione del primo trattamento con farmaci antiretrovirali;
- modalità di accesso alle terapie antiretrovirali in rapporto a variabili comportamentali e cliniche;
- aderenza alle terapie antiretrovirali in rapporto a variabili demografico-comportamentali e cliniche;
- frequenza di mutanti di HIV resistenti ai farmaci antiretrovirali nella popolazione naive che deve iniziare un trattamento antiretrovirale e predittività delle stesse sull'esito virologico della terapia;
- diffusione in Italia di ceppi non-B
- strategia di inizio della terapia antiretrovirale;
- coinfezioni HIV e virus epatitici.

## Organizzazione dello studio

### Regolamento

Lo studio I.CO.N.A. è regolato da precise norme sottoscritte da tutti i partecipanti. Ricercatori appartenenti ai Centri o anche estranei allo studio possono presentare proposte di ricerca che utilizzino il network e/o il materiale biologico I.CO.N.A.. Le proposte, che devono contenere un rationale, il disegno dello studio, la selezione della casistica, vengono valutate dal Comitato Scientifico e poi presentate ai Centri, che si possono riservare il diritto di partecipare o meno ad eventuali raccolte di materiale aggiuntivo.

### Criteri di selezione della casistica

Sono stati arruolati tutti i pazienti "naive" da terapie antiretrovirali consecutivamente afferenti ai Centri partecipanti, fino al raggiungimento del numero prestabilito in ogni Centro. Definizione di "naive": pazienti che non hanno mai assunto terapie antiretrovirali, indipendentemente da stadio clinico, grado di compromissione immunologica, motivazioni della mancata assunzione.

Ciascun paziente viene incluso nella coorte solo dopo ottenimento di consenso informato scritto a partecipare allo studio, previa garanzia di anonimato e di non subire, come conseguenza dell'adesione alla coorte, alcuna interferenza nelle scelte terapeutiche, che rimangono interamente affidate alla discrezionalità del Medico curante del Centro.

## Centri partecipanti

68 Centri Universitari e Ospedalieri appartenenti a diverse Regioni italiane coordinati da sei Centri coordinatori clinici (vedi elenco alla pagina seguente e figura a pag. 5).

## Durata dello studio

È prevista una durata di dieci anni, salvo diverse valutazioni da parte del Comitato Scientifico di I.CO.N.A.

## Registrazione dei dati relativi ai pazienti inclusi

Tutti i centri sono collegati in rete. I dati clinico-epidemiologici vengono registrati su apposito data base in internet ([www.icona.org](http://www.icona.org)).

## Banca di materiale biologico

Prelievi di plasma (a scadenza semestrale) e cellule (a scadenza annuale) dei pazienti arruolati e raccolta in due Centri coordinatori, presso l'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Milano e presso l'INMI L. Spallanzani, Roma.

## Questionario comportamentale

Questionario sottoposto ai pazienti da compilarsi all'arruolamento e a scadenza annuale, contenente informazioni su scolarità, attività lavorativa, comportamenti sessuali, stile di vita, vissuto della propria malattia e delle terapie assunte.

## Elenco centri partecipanti a I.CO.N.A.

| Cod. Centro | Primario - sede             | Indirizzo   |
|-------------|-----------------------------|---|
| A-00        | Prof. Mauro Moroni          | Università degli Studi di Milano<br>Istituto di Malattie Infettive e Tropicali<br>Ospedale L. Sacco<br>Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano |
| A-01        | Prof.ssa Maria Stella Mura  | Università degli Studi di Sassari<br>Clinica di Malattie Infettive<br>Via Manno, 54 - 07100 Sassari                                       |
| A-02        | Dott.ssa Antonietta Cargnel | Ospedale L. Sacco<br>II Divisione Malattie Infettive<br>Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano  |
| A-03        | Dott. Paolo Antonio Grossi  | Ospedale di Varese - Div. Malattie Infettive<br>Viale Borri, 57 - 21100 - Varese  |
| A-04        | Dott. Fredy Suter           | Ospedali Riuniti<br>Divisione Malattie Infettive<br>L.go Besozzi, 1 - 24100 Bergamo   |

|      |                            |   |
|------|----------------------------|---|
| A-05 | Prof. Paolo Emilio Manconi | Università degli Studi di Cagliari<br>Cattedra di Immunologia<br>Via Cadello, 9/B - 09121 Cagliari              |
| A-06 | Dott. Francesco Mazzotta   | Ospedale "S.ta Maria Annunziata"<br>U.O. Malattie Infettive<br>Via dell'Antella, 58 - Bagno a Ripoli (FI)       |
| A-07 | Dott. Gianmarco Vigevani   | Ospedale L. Sacco<br>I Divisione Malattie Infettive<br>Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano                       |
| A-08 | Dott. Antonio Poggio       | Ospedale Civile Uszl 14<br>Divisione Malattie Infettive<br>Via Crocetta - 28044 Palianza (Verbania)             |
| A-09 | Dott.ssa Gabriella Pagano  | Ospedale "S. Martino"<br>Divisione Malattie Infettive<br>L.go R. Benzi, 10 - 16132 Genova                       |
| A-10 | Dott. Antonio Scasso       | Ospedale Campo di Marte<br>Divisione Malattie Infettive<br>Zona Piana di Lucca - 55100 Lucca                    |
| A-11 | Dott. Paolo Viganò         | Ospedale di Cuggiono<br>U.O. Malattie Infettive<br>Via Badi, 4 - 20012 Cuggiono (MI)                            |
| A-12 | Prof. Vincenzo Abbadessa   | Servizio di Riferimento Regionale<br>per diagnosi AIDS e Studi Correlati<br>Via del Vespro, 135 - 90100 Palermo |

| Cod. Centro | Primario - sede           | Indirizzo   |
|-------------|---------------------------|---|
| B-00        | Prof. Adriano Lazzarin    | Ateneo Vita-Salute Infettive<br>Clinica di Malattie - IRCCS San Raffaele<br>Via Stamira D'Ancona, 20 - 20127 Milano |
| B-01        | Dott. Francesco Alberici  | Ospedale di Piacenza<br>Divisione Malattie Infettive<br>Via Taverna, 49 - 29100 Piacenza                            |
| B-02        | Dott.ssa Liliana Caggese  | Ospedale Niguarda<br>Divisione Malattie Infettive<br>P.zza Osp. Maggiore, 3 - 20164 Milano                          |
| B-03        | Dott Massimo Arlotti      | Ospedale "Infermi"<br>Divisione Malattie Infettive<br>47900 Rimini  |
| B- 04       | Prof. Fausto De Lalla     | Ospedale di Vicenza<br>Divisione Malattie Infettive<br>Via Rodolfi, 47 - 36100 Vicenza                              |
| B-05        | Dott. Nicola Piersantelli | E.O. Ospedali Galliera<br>Divisione Malattie Infettive<br>Mura delle Cappuccine, 14 - 16128 Genova                  |



|      |                        |   |
|------|------------------------|---|
| B-06 | Dott. Enzo Raise       | Ospedale Civile "Ss. Giovanni e Paolo"<br>Divisione Malattie Infettive<br>Isola S. Maria delle Grazie - 30100 Venezia     |
| B-07 | Dott. Fabrizio Soscia  | Ospedale di Latina<br>Centro Riferimento AIDS<br>Via G. Reni - 04100 Latina   |
| B-08 | Dott. Umberto Tirelli  | Istituto Nazionale dei Tumori Centroeuropeo<br>Centro Riferim. Oncologico<br>Via Pedemontana Occ., 12 - 33081 Aviano (PN) |
| B-09 | Dott. Domenico Santoro | Ospedale Sant'Anna<br>Divisione Malattie Infettive<br>Via Napoleone, 60 - 22100 Como                                      |
| B-10 | Prof. Carlo Ferrari    | Azienda Ospedaliera di Parma<br>Divisione di malattie infettive ed Epatologia<br>Via Gramsci 14 - 43100 Parma             |

| Cod. Centro | Primario - sede          | Indirizzo  |
|-------------|--------------------------|--|
| C-00        | Prof. Giampiero Carosi   | Università degli Studi di Brescia<br>Clinica di Malattie Infettive e Tropicali<br>Spedali Civili<br>P.zza Spedali Civili, 1 - 25125 Brescia  |
| C-01        | Dott. Gianpietro Cadeo   | Spedali Civili di Brescia<br>I Divisione Malattie Infettive<br>P.zza Spedali Civili, 1 - 25125 Brescia                                       |
| C-02        | Dott. Giuseppe Carnevale | Istituti Ospitalieri di Cremona<br>Divisione Malattie Infettive<br>L.go Priori, 1 - 26100 Cremona  |
| C-03        | Prof. Gaetano Filice     | Università degli Studi di Pavia<br>Clinica Malattie Infettive e Tropicali<br>IRCCS - Policlinico S. Matteo<br>Via Taramelli, 5 - 27100 Pavia |
| C-04        | Dott. Alessandro Sinicco | Università degli Studi di Torino<br>Clinica Malattie Infettive<br>Ospedale "Amedeo Savoia"<br>C.so Svizzera, 164 - 10149 Torino              |
| C-05        | Dott. Piero Caramello    | Ospedale "Amedeo Savoia"<br>Divisione Malattie Infettive A<br>C.so Svizzera, 164 - 10149 Torino  |
| C-06        | Prof. Lorenzo Minoli     | Università degli Studi di Pavia<br>Istituto di Clinica Malattie Infettive<br>IRCCS - Policlinico S. Matteo<br>Via Taramelli, 5 - 27100 Pavia |
| C-07        | Dott.ssa Anna Orani      | Ospedale di Lecco<br>Divisione Malattie Infettive<br>Via dell'Eremo, 9/11 - 22053 Lecco  |



|      |                           |  |
|------|---------------------------|--|
| C-08 | Dott.ssa M. Luisa Soranzo | Ospedale "Amedeo Savoia"<br>Divisione Malattie Infettive B<br>C.so Svizzera, 164 - 10149 Torino          |
| C-09 | Dott. Giuliano Rizzardini | Ospedale di Busto Arsizio<br>Divisione Malattie Infettive<br>P.le Solaro, 3 - 21052 Busto A. (VA)        |
| C-10 | Dott. Alfredo Scalzini    | Azienda Ospedaliera - Osp. C. Poma<br>Divisione Malattie Infettive<br>Viale Albertoni, 1 - 46100 Mantova |

| Cod. Centro | Primario - sede            | Indirizzo   |
|-------------|----------------------------|---|
| D-00        | Prof. Francesco Chiodo     | Univ. degli Studi di Bologna<br>Istituto di Malattie Infettive<br>Policlinico S. Orsola<br>Via Massarenti, 11 - 40138 Bologna           |
| D-01        | Dott. Giacomo Magnani      | Ospedale S.ta Maria Nuova<br>Divisione Malattie Infettive<br>V. le Risorgimento, 80 - 42100 Reggio Emilia                               |
| D-03        | Dott. Francesco Menichetti | Ospedale di Cisanello<br>Div. Medica per le Malattie Infettive<br>Via Paraiso - 56100 Pisa  |
| D-04        | Prof. Roberto Esposito     | Università degli Studi di Modena<br>Clinica di Malattie Infettive - Policlinico<br>Via del Pozzo, 71 - 41100 Modena                     |
| D-05        | Dott. Florio Ghinelli      | Arcispedale S. Anna<br>Divisione Malattie Infettive<br>44100 Ferrara  |
| D-06        | Prof. Francesco Chiodo     | Ospedale Maggiore "C.A. Pizzardi"<br>Divisione Malattie Infettive<br>L.go B. Negrisoni, 2 - 40133 Bologna                               |
| D-07        | Dott Tiziano Zauli         | Ospedale S. Maria delle Croci<br>Divisione Malattie Infettive<br>V. le Randi, 5 - 48100 Ravenna   |
| D-08        | Prof. Giorgio Scalise      | Università degli Studi di Ancona<br>Ist. Malattie Infettive & Salute Pubblica<br>Ospedale Umberto I<br>L. go Cappelli, 1 - 60121 Ancona |
| D-09        | Prof.ssa Maria Montroni    | Ospedale Regionale Generale<br>Servizio Regionale di Immunologia<br>Clinica e Tipizzazione Tissutale<br>60020 Torrette di Ancona        |

|      |                          |   |
|------|--------------------------|---|
| D-10 | Dott. Enzo Petrelli      | Ospedale S.Salvatore<br>Divisione Malattie Infettive<br>61100 Pesaro                      |
| D-11 | Dott. Francesco Chiodera | Presidio Ospedaliero ASL 9<br>U.O. Malattie Infettive<br>Via Santa Lucia - 62100 Macerata |

| Cod. Centro | Primario - sede          | Indirizzo  |
|-------------|--------------------------|--|
| E-00        | Prof. Luigi Ortona       | Università Cattolica Sacro Cuore<br>Clinica di Malattie Infettive<br>Policlinico Gemelli<br>L.go A. Gemelli, 8 - 00168 Roma                  |
| E-01        | Dott. Nicola Petrosillo  | INMI - Ospedale L. Spallanzani<br>II Divisione Malattie Infettive<br>Via Portuense, 292 - 00100 Roma   |
| E-02        | Prof. Salvatore D'Elia   | Università La Sapienza<br>III Cattedra Malattie Infettive<br>Policlinico Umberto I<br>V. le del Policlinico, 155 - 00163 Roma                |
| E-03        | Dott. Giorgio Antonucci  | INMI - Ospedale L. Spallanzani<br>I Divisione Malattie Infettive<br>Via Portuense, 292 - 00100 Roma  |
| E-04        | Dott. Pasquale Narciso   | INMI - Ospedale L. Spallanzani<br>IV Divisione Malattie Infettive<br>Via Portuense, 292 - 00100 Roma   |
| E-05        | Dott. Francesco Leoncini | Azienda Ospedaliera Careggi<br>Divisione Malattie Infettive<br>V.le Gaetano Pieraccini - 50100 Firenze                                       |
| E-06        | Prof. Sergio Pauluzzi    | Università degli Studi di Perugia<br>Istituto di Clinica di Malattie Infettive<br>Policlinico Monteluce<br>Via A. Brunamonti - 06122 Perugia |
| E-07        | Prof. Marcello Piazza    | Università Federico II<br>Istituto di Malattie Infettive<br>Via Sergio Pansini, 5 - 80131 Napoli   |
| E-08        | Dott. Andrea Antinori    | INMI Ospedale L. Spallanzani<br>III Divisione Malattie Infettive<br>Via Portuense, 292 - 00100 Roma  |
| E-09        | Dott. Mario Toti         | Ospedale di Grosseto<br>Divisione Malattie Infettive<br>Via Senese - 58100 Grosseto  |
| E-10        | Prof. Vincenzo Vullo     | Università La Sapienza<br>I Cattedra Malattie Infettive<br>Policlinico Umberto I<br>V. le del Policlinico, 155 - 00163 Roma                  |



| Cod. Centro | Primario - sede          | Indirizzo   |
|-------------|--------------------------|---|
| F-00        | Prof. Giuseppe Pastore   | Università degli Studi di Bari<br>Istituto di Malattie Infettive Policlinico<br>P.le G. Cesare, 11 - 70124 Bari |
| F-01        | Dott. Antonio Chirianni  | Presidio Ospedaliero "D. Cotugno"<br>II Divisione AIDS<br>Via G. Quagliariello - 80131 Napoli                   |
| F-02        | Dott. Angelo Colomba     | Ospedale "Casa del Sole"<br>Divisione Malattie Infettive<br>Via Roccazzo, 83 - 90143 Palermo                    |
| F-03        | Dott. Carlo De Stefano   | Ospedale di Potenza<br>Divisione Malattie Infettive<br>85100 - Potenza  |
| F-04        | Dott.ssa Teresa Ferraro  | Ospedale "A. Puglise"<br>Divisione Malattie Infettive<br>V.le Pio X - 88100 Catanzaro                           |
| F-05        | Dott. Piero Grima        | Ospedale "S.ta Caterina Novella"<br>Divisione Malattie Infettive<br>73013 - Galatina (LE)                       |
| F-06        | Prof. Eligio Pizzigallo  | Università G. d'Annunzio<br>Clinica Malattie Infettive<br>Via Valignani - 66100 Chieti                          |
| F-07        | Dott. Francesco Resta    | Ospedale "Ss. Annunziata"<br>Divisione Malattie Infettive<br>Via Bruno - 74100 Taranto                          |
| F-08        | Dott. Benvenuto Grisorio | Ospedali Riuniti<br>Divisione Malattie Infettive<br>V.le Pinto - 71100 Foggia                                   |
| F-09        | Dott. Nicola Abrescia    | Presidio Ospedaliero "D. Cotugno"<br>III Divisione AIDS<br>Via G. Quagliariello - 80131 Napoli                  |
| F-10        | Dott. Crescenzo Izzo     | Presidio Ospedaliero "D. Cotugno"<br>IV Divisione AIDS<br>Via G. Quagliariello - 80131 Napoli                   |

## Articolazione dello studio

Lo studio si articola in tre principali sottoprogetti:

- raccolta dati clinico-epidemiologici
- banca biologica
- studio comportamentale

### Raccolta dei dati clinico-epidemiologici

**Inserimento in rete dei seguenti parametri:** età, sesso, fattori di rischio per infezione da HIV, data del primo test HIV positivo e data dell'ultimo test negativo dove disponibile, altezza, peso, pressione arteriosa, stadio CDC, patologie opportunistiche maggiori e minori, data di inizio e fine di terapie antiretrovirali, terapie e profilassi per le infezioni opportunistiche e altre terapie, motivazioni di inizio e sospensione dei diversi farmaci, data di ingresso e dimissione e motivazioni della degenza ospedaliera. Vanno inoltre inseriti i seguenti parametri di laboratorio: emoglobina, leucociti, piastrine, transaminasi, colesterolo, trigliceridi, glicemia, marcatori dei virus epatici, anticorpi IgG anti-T gondii, sottopopolazioni linfocitarie, HIV-RNA plasmatico, decesso.

I dati sono raccolti all'arruolamento, alla comparsa di ogni evento clinico, a ogni modifica delle terapie in corso, in caso di degenza ospedaliera e in caso di decesso. In assenza di eventi i dati vanno aggiornati con frequenza almeno semestrale.

### Raccolta di materiali biologici

La raccolta di plasma, cellule ed altri materiali biologici viene effettuata su base volontaria per ogni Centro partecipante. La raccolta di plasma viene effettuata ogni sei mesi. La raccolta di cellule viene effettuata ogni anno.

Altri materiali prelevati da pazienti (biopsie linfonodali, aspirati, biopsie rettali, liquido spermatico etc.) e che possono costituire materiale di estremo interesse sono prelevati su base volontaria per Centro e per paziente, nonché sulla base di specifici studi.

#### **Centralizzazione del materiale biologico:**

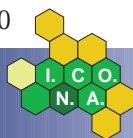
Il materiale biologico prelevato dai pazienti è centralizzato nelle seguenti sedi:

- Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale L. Sacco, Università di Milano
- INMI Lazzaro Spallanzani, Roma

È previsto un invio del materiale semestralmente; sono possibili invii più frequenti sulla base delle singole esigenze.

#### **Costituzione di un registro di materiale biologico.**

È costituito, unitamente alla Banca, un Registro di materiale biologico disponibile a tutti i partecipanti lo studio. Il Registro è rigorosamente anonimo.



Al 20.5.2002 sono disponibili presso le banche di materiale biologico 4.550 campioni di cellule relative a 1.627 pazienti e 11.963 campioni di plasma relative a 3.532 pazienti.

### Sottoprogetto di epidemiologia comportamentale

Le modificazioni delle caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da HIV che si sono verificate a partire dagli anni Novanta, ed il mutare nella popolazione delle conoscenze relative all'epidemia, rendono oggi più difficile programmare efficaci interventi di prevenzione.

È oggi di particolare rilevanza conoscere le caratteristiche comportamentali prevalenti tra le persone colpite dall'infezione, come tendono ad evolvere, quali sono i bisogni assistenziali e come si modificheranno in seguito all'adozione delle nuove strategie terapeutiche.

Il campione della popolazione inclusa in I.CO.N.A, composto da pazienti mai sottoposti a terapie, indipendentemente dallo stadio dell'infezione da HIV, permette di usufruire di un osservatorio prezioso per delineare le caratteristiche della popolazione che attualmente viene colpita dall'infezione e per comprendere in tempi quasi reali come evolvano alcune variabili comportamentali che possono influire sulla trasmissione dell'infezione dopo gli interventi terapeutici.

Il sottoprogetto prevede l'utilizzo di un questionario autosomministrato con ampia garanzia della confidenzialità delle informazioni raccolte, che indaga le seguenti aree:

1. storia personale;
2. profilo dello stato di salute;
3. comportamenti personali;
4. percezione della salute;
5. percezione del rischio;
6. cura della salute;
7. conoscenze sull'infezione da HIV/AIDS;
8. relazioni sociali;
9. qualità di vita.

Una ulteriore sezione relativa alle conoscenze ed agli atteggiamenti nei confronti delle terapie antivirali ed alla compliance verrà inclusa nei questionari di follow-up.

Il questionario è somministrato, dopo l'arruolamento, con cadenza annuale.

### Arruolamento

**Coorte I.CO.N.A.-1:** sono stati arruolati un totale di 3.987 pazienti a partire dal 1° aprile '97 fino al 31 maggio '99.

**Coorte I.CO.N.A.-2:** sono stati arruolati un totale di 794 pazienti a partire dal 1° gennaio 2000 fino al 31 marzo 2001.

**Coorte I.CO.N.A.-3:** dal 1° gennaio 2002 sono stati riaperti gli arruolamenti. Sono stati arruolati 233 pazienti fino al 20 maggio 2002. Gli arruolamenti sono tuttora aperti.

## Modalità trattamento dati Partner tecnologico

*Informa* è un'azienda che opera nel campo della ricerca clinica e dei servizi scientifici e tecnologici per il settore strategico della ricerca farmaceutica. È una organizzazione di ricerca a contratto che collabora con strutture di ricerca pubbliche e private. Gestisce numerosi progetti di ricerca e di validazione di integrazione tecnologica in ambito sanitario, con finanziamenti di aziende farmaceutiche e della Commissione Europea.

*Informa* ha svolto nell'ambito del progetto I.CO.N.A. le seguenti attività: progettazione e realizzazione del database e del software di gestione dei dati; configurazione sistemistica della *rete*; attivazione dei sistemi di sicurezza volti a garantire la riservatezza dei dati personali dei pazienti e la salvaguardia del database; amministrazione del database, hosting, manutenzione e supporto tecnologico.

Lo schema adottato per il trattamento dei dati del progetto I.CO.N.A. è il seguente.

Tutti i dati dello studio sono memorizzati nel server installato presso *Informa*. I dati che potrebbero consentire il riconoscimento dell'identità dei pazienti sono protetti da una criptazione a doppia chiave. È stato selezionato, in accordo con il comitato scientifico del progetto, il cluster di dati da sottoporre a criptazione al fine di rendere impossibile l'identificazione dei pazienti avendo a disposizione tutti i dati registrati sul database (d'ora in poi nominiamo tale cluster IL CLUSTER). Ogni ricercatore ha scelto una password, nota solamente a lui, che interagisce con il software di criptazione per trasformare, utilizzando il meccanismo di criptazione a doppia chiave, IL CLUSTER; quest'ultimo compare "in chiaro" solo al momento della visualizzazione sul calcolatore dello sperimentatore che sta inserendo, modificando o visualizzando i dati. Il CLUSTER viene criptato prima di essere trasmesso via linee telefoniche e Internet e viene decriptato in ricezione solo nella memoria del calcolatore dell'utente, dove è presente, registrata in una variabile temporanea, la password di criptazione/decriptazione. Sia la password che i dati del CLUSTER non sono mai conservati in chiaro su alcun supporto di memoria fisso. Con tale meccanismo *Informa* ha compiuto quanto era in suo potere per proteggere i dati e la privacy dei

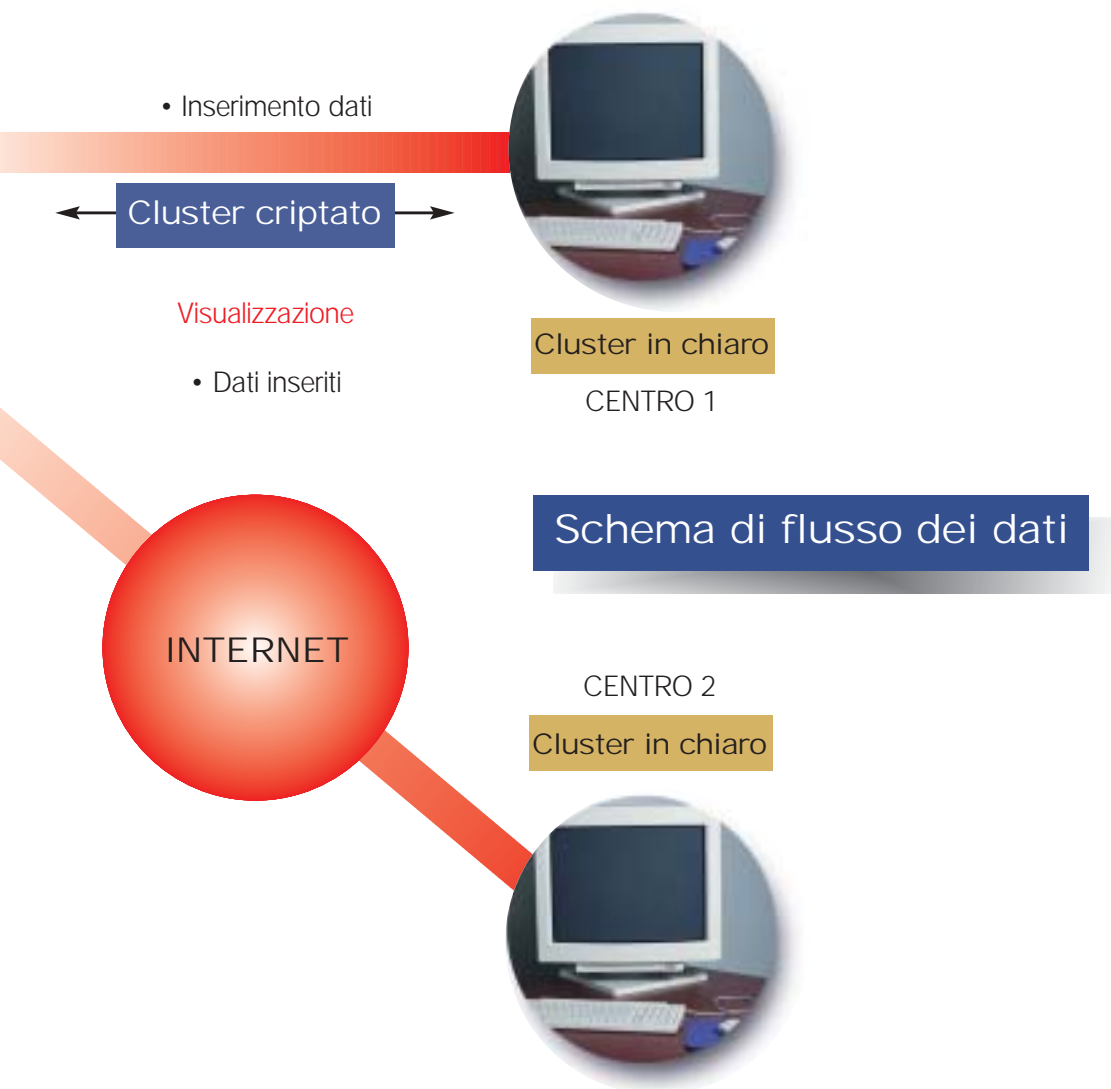


pazienti. Com'è noto un sistema di sicurezza di questo tipo può essere violato solo da hacker informatici, ma ciò può accadere solo in presenza di una volontà di "effrazione" e consapevolezza dell'atto illecito che si compie.

I dati sono elaborati periodicamente dagli statistici nominati dal Comitato Scientifico.

La Glaxo-SmithKline non ha accesso in alcun modo ai dati del database.

I dati del server I.CO.N.A. sono conservati sotto back-up giornaliero e incrementale. Una copia del back-up è conservata sotto chiave in ambiente ignifugo ad accesso controllato. L'esistenza del database dei dati del progetto I.CO.N.A. è stata comunicata alla Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali da parte del Comitato Scientifico Icona.





## Studi istituzionali resi possibili attraverso il network di Icona

*“Studio genotipico e fenotipico della resistenza ai farmaci antiretrovirali in una popolazione di individui HIV-1 positivi. Analisi dei correlati virologici, immunologici e clinici in corso di terapia antiretrovirale combinatoria”.*

Proponenti: Prof. CF Perno, Prof. M Galli, Prof. M Clementi, Prof. F Dianzani, Prof. M Moroni

Lo studio si propone di valutare l'emergenza di resistenza genotipica e fenotipica ai farmaci antiretrovirali nonché i correlati virologici, immunologici e clinici in corso di HAART

*Finanziamento ottenuto*

Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica - Dipartimento Affari Economici

Finanziamenti Progetti 1998

Finanziamento assegnato L. 350.000.000

Coordinatore Prof. M Moroni

*“Valutazione del genotipo virale in soggetti HIV-positivi con sieroconversione recente o con infezione documentata: correlazione con l'efficacia della terapia antiretrovirale”.*

Proponenti: Prof M Moroni, Prof.ssa A d'Arminio Monforte, Prof. CF Perno, Prof.ssa C Balotta

Lo studio si propone di valutare la frequenza di mutazioni indicative di resistenza ai farmaci antiretrovirali in commercio in soggetti mai precedentemente trattati, con infezione cronica da HIV o con sieroconversione recente e di valutare il possibile ruolo delle stesse sull'andamento virologico del primo trattamento HAART.

*Finanziamenti ottenuti:*

ANLAIDS Lombardia - Fondi “Convivio 1998”

Lit 100.000.000

3° Programma nazionale di ricerca sull'AIDS - Progetto “Patologia, clinica e terapia dell'AIDS”

Responsabile Scientifico Prof. M Moroni

Finanziamento concesso: Lit. 120.000.000

4° Programma nazionale di ricerca sull'AIDS - Progetto “Patologia, clinica e terapia dell'AIDS”

Responsabile Scientifico Prof. M Moroni

Finanziamento concesso: Euro 67.139.000

*“Ruolo del polimorfismo dei geni CCR5, CCR2, e SDF-1 nella storia naturale*

*dell'infezione da HIV-1 in una popolazione di soggetti sieroconvertiti”.*

Proponente: Prof.ssa C Balotta

Lo studio si propone di valutare la frequenza di polimorfismo dei geni CCR5, CCR2, e SDF e il ruolo nella progressione della malattia da HIV

*Finanziamenti ottenuti:*

3° Programma nazionale di ricerca sull'AIDS  
Progetto “Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale”

Finanziamento concesso Lit. 125.000.000

4° Programma nazionale di ricerca sull'AIDS

Progetto “Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale”

Finanziamento concesso Euro 36.151,00

*“Studio sull'aderenza al trattamento antiretrovirale nei pazienti HIV-positivi”.*

Proponente: Dott. A Antinori

Lo studio si propone di valutare la frequenza di non aderenza riportata dai pazienti tramite questionario e di correlarla con i livelli plasmatici dei farmaci antiretrovirali

*Finanziamenti ottenuti:*

3° Programma nazionale di ricerca sull'AIDS  
Progetto “Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale”

Finanziamento concesso L. 90.000.000

4° Programma nazionale di ricerca sull'AIDS

Progetto “Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale”

Finanziamento concesso Euro 51.645,00

*“Valutazione della storia naturale dei disturbi neuro-psicologici associati all'infezione da HIV in una coorte di pazienti naive con differenti parametri immunologici”.*

Proponente: dott. F Starace

Lo studio si propone di valutare la frequenza di disturbi neuro-psichici minori e maggiori in soggetti HIV positivi e di correlarla con parametri di progressione della malattia e fattori socio-comportamentali.

*“Studio di coorte: caratteristiche cliniche e storia naturale del sarcoma di Kaposi (SK) in corso di HAART”.*

Proponenti: Dott. U Tirelli, dott. A Antinori



Lo studio si propone di valutare la frequenza, la presentazione e l'evoluzione di SK in corso di HAART.

*“Studio di coorte: tumori inusuali non diagnostici di AIDS”.*

Proponenti: Dott. U Tirelli, dott. A Antinori

Lo studio si propone di valutare la frequenza di tumori rari non diagnostici di AIDS.

*“Studio nested su incidenza, caratteristiche cliniche e sopravvivenza nei linfomi non-Hodgkin in una coorte di pazienti naive per terapia antiretrovirale”.*

Proponenti: Dott. A Antinori, Dott. U Tirelli

Lo studio si propone di valutare la frequenza di linfomi in soggetti naive per terapia antiretrovirale e l'impatto di HAART nell'evoluzione clinica degli stessi

*“Prevalenza delle alterazioni del trofismo, distribuzione ed accumulo del tessuto adiposo al 12° mese di trattamento antiretrovirale combinato in pazienti precedentemente naive per terapia antiretrovirale”.*

Proponente: Prof. M Galli

Lo studio si propone di valutare la frequenza di sindromi lipodistrofiche in soggetti a un anno di terapia antiretrovirale combinata

*“Analisi della distribuzione dei sottotipi di HIV-1 in una popolazione italiana di soggetti naive per i farmaci antiretrovirali”.*

Proponente: Prof.ssa C Balotta

Lo studio si propone di valutare la frequenza di sottotipi non-B in Italia e le eventuali correlazioni con caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei soggetti portatori

*“Evoluzione delle epatiti virali croniche in pazienti anti-HIV non trattati e in corso di terapia antiretrovirale di combinazione”.*

Proponente: Prof. G Carosi, Dott. M Puoti, Prof. G Angarano, Dott. T Santantonio

Lo studio si propone di valutare l'andamento delle epatiti croniche da virus B e C in soggetti HIV positivi trattati e non trattati con antiretrovirali

*“Proposta di studio longitudinale per confrontare la risposta ad HAART in pazienti precedentemente naive alla terapia in relazione a livelli sierici di soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)”.*

Proponente: Prof. A Lazzarin

*“Viremia e genotipo HCV ed evoluzione clinica dell'infezione da HIV: uno studio caso-controllo “nested” nella coorte ICONA”.*

Proponente: Dott. G Antinucci, dott. E Girardi

Lo studio si propone di valutare se il genotipo e/o la carica circolante di HCV siano correlati ad una diversa risposta immunologia in corso di HAART

## Publicistica al 31.05.2002

### PUBBLICAZIONI SU RIVISTE INTERNAZIONALI

M Moroni on the behalf of I.CO.N.A. Study Group. **Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS.** The Lancet 1999, 353:589-590.

A d'Arminio Monforte, A Cozzi Lepri, G Rezza, P Pezzotti, A Antinori, AN Phillips, G Angarano, V Colangeli, A De Luca, G Ippolito, L Caggese, F Soscia, G Filice, F Gritti, P Narciso, U Tirelli, M Moroni for the I.CO.N.A. Study Group. **Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients.** AIDS 2000; 14:499-507.

G Rezza, A Cozzi Lepri, A d'Arminio Monforte, P Pezzotti, F Castelli, F Dianzani, A Lazzarin, A De Luca, M Arlotti, F Leoncini, PE Manconi, F Milazzo, L Minoli, A Poggio, G Ippolito, A N Phillips, M Moroni for the I.CO.N.A. Study Group. **Plasma viral load concentrations in women and men from different exposure categories and known duration of HIV infection.** J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25:56-62.

MS Aloisi, D Serraino, E Girardi, A d'Arminio Monforte, A Cargnel, L Bonazzi, N Petrosillo, N Abrescia, F Mazzotta, V Vullo, T Ferraro, F Suter, G Rezza, G Ippolito for the I.CO.N.A. Study Group. **Sexual behaviour of women living with HIV/AIDS naive for antiretroviral therapy: the ICONA-BEHEPI Study.** *AIDS Care*, 2000; 12 (6): 789-795.

P Pezzotti, A d'Arminio Monforte, R Bugarani, G Rezza, C Arici, G Angarano, C Fiorini, F Alberici, O Armignacco, F Menichetti, T Prestileo, L Sighinolfi, A Sinicco, F Resta, M Vigevani, G Ippolito, for the I.CO.N.A. Study Group. **Antiretroviral therapy in HIV-infected individuals in clinical practice: are the criteria for initiating and choosing the type of drug regimen based only on immunologic and virologic parameters?** *Eur J Epidemiol* 2000; 16(10):219-226.

E Girardi, MS Aloisi, D Serraino, M Carballo, A d'Arminio Monforte, G Rezza, M Moroni, GP Carosi, A Alessandrini, D Giacobbi, L Cremonini, S Ranieri, M Montroni, G Ippolito for the I.CO.N.A. Study Group. **Sexual behaviour of heterosexual individuals with HIV infection naive for antiretroviral therapy in Italy.** *Sex Transm Infect* 2001; 77:130-134.

B Ledergerber, A Mocroft, P Reiss, H Furrer, O Kirk, M Bickel, C Uberti-Foppa, C Pradier, A d'Arminio Monforte, MME Schneider, and JD Lundgren, for eight European HIV Cohorts. **Discontinuation of Secondary Prophylaxis against Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients with HIV Infection Who Have a Response to Antiretroviral Therapy.** *N Engl J Med* 2001; 344 (3):168-174.  
A Cozzi Lepri, AN Phillips, A d'Arminio Monforte, F Castelli, A Antinori, A De Luca, P Pezzotti, F Alberici, A Cargnel, P Grima, R Piscopo, T Prestileo, G Scalise, M Vigevani and M Moroni for the I.CO.N.A. Study Group. **When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV infected patients: evidence from the I.CO.N.A. Study.** *AIDS* 2001; 15:983-990.

C Balotta, G Facchi, M Violin, S Van Dooren, A Cozzi-Lepri, F Forbici, A Bertoli, D Senese, P Caramello, G Carnevale, G Rizzardini, L Cremonini, L Monno, G Rezza, CF Perno, G Ippolito, A d'Arminio-Monforte, AM Vandamme, M Moroni for the I.CO.N.A. Study Group. **Increasing prevalence of non-clade B HIV-1 strains in heterosexuals, as monitored by the analysis of the RT and protease sequences.** *J*

*Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:499-505

M Dorrucchi, P Pezzotti, B Grisorio, C Minardi, MS Mura, V Vullo, A d'Arminio Monforte, for the I.CO.N.A. Study Group. **Time to discontinuation of the first HAART regimen: a comparison between PI- and NNRTI-containing regimens.** *AIDS* 2001; 15:1733-1736.

CF Perno, A d'Arminio Monforte, C Balotta, A Cozzi-Lepri, F Forbici, M Violin, A Bertoli, G Facchi, P Pezzotti, GP Cadeo, G Tositti, S Pasquinucci, S Pauluzzi, A Scalzini, B Salassa, A Vincenti, AN Phillips, F Dianzani, A Appice, G Angarano, L Monno, G Ippolito, M Moroni for the I.CO.N.A. Study Group. **Secondary mutations in the protease region are predictors of virological failure in antiretroviral-naive patients treated with protease inhibitors-containing HAART regimens.** *J Infect Dis* 2001; 184: 983-991.

A d'Arminio Monforte, R Bugarani, P Pezzotti, A De Luca, A Antinori, C Mussini, F Milazzo, U Tirelli, R Bruno, F Gritti, M Piazza, S Chigiotti, A Chirianni, C De Stefano, E Pizzigallo, O Perrella, and M Moroni, for the I.CO.N.A. Study Group. **Low frequency of severe hepatic cytolysis and strong association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28(2):114-123.

CF Perno, A Cozzi Lepri, C Balotta, F Forbici, M Violin, A Bertoli, G Facchi, P Pezzotti, G Angarano, C Arici, P Narciso, A Orani, E Raise, A Scalzini, A Poggio, G Ippolito, M Moroni, A d'Arminio Monforte and the ICONA Study Group. **Impact of mutations conferring reduced susceptibility to lamivudine (3TC) on the response to antiretroviral therapy.** *Antiviral Therapy* 2001; 6 (3):195-198.

A Ammassari, R Murri, P Pezzotti, MP Trotta, L Ravasio, P De Longis, S Lo Caputo, P Narciso, S Pauluzzi, G Carosi, S Nappa, P Piano, CM Izzo, M Lichtner, G Rezza, G Ippolito, A d'Arminio Monforte, AW Wu, A Antinori for the AdICONA Study Group. **Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to HAART in persons with HIV infection.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:445-449.

E Girardi, C Arici, M Ferrara, D Ripamonti, MS Aloisi,



A Alessandrini, A Scalzini, A d'Arminio Monforte, D Serraino, and G Ippolito, for the I.CO.N.A. Behavioural Epidemiology Study. **Estimating duration of HIV infection with CD4 count and HIV-1 RNA at presentation.** AIDS 2001; 15: 2201-2203.

A Cozzi-Lepri, AN Phillips, A d'Arminio Monforte, N Piersantelli, A Orani, N Petrosillo, F Leoncini, T Ferraro, P Grima, N Abrescia and M Moroni for the I.CO.N.A. study group. **Virological and immunological response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside analogues in the I.CO.N.A. study.** J Infect Dis 2002; 185 : 1062-1069.

CF Perno, A Cozzi-Lepri, C Balotta, M Violin, A Bertoli, L Monno, T Zauli, M Montroni, G Ippolito, A d'Arminio Monforte, for the I.CO.N.A. Study Group. **Low prevalence of primary mutations associated to drug resistance in antiretroviral-naïve patients at initiation of HAART.** AIDS 2002; 16:619-624.

M Violin, F Forbici, A Cozzi-Lepri, R Velleca, A Bertoli, PE Manconi, A Lazzarin, S Pasquinucci, L Tacconi, G Carnevale, F Mazzotta, L Bonazzi, M Montroni, A Chiriani, MR Capobianchi, G Ippolito, M Moroni, CF Perno, A d'Arminio-Monforte, C Balotta for the I.CO.N.A. Study Group.

**Primary HIV-1 resistance in recently and chronically infected individuals of the Italian Cohort Naïve for Antiretrovirals** J Biol Regulat Homeost Agents 2002; 16: 37-43.

A De Luca, R Bugarini, A Cozzi Lepri, M Puoti, E Girardi, A Antinori, A Poggio, G Pagano G Tositti, GP Cadeo, A Macor, M Toti and A d'Arminio Monforte for the I.CO.N.A. Study Group.

**Coinfection with hepatitis viruses and outcome of the first antiretroviral regimen in previously naïve HIV-infected subjects.** Arch Intern Med 2002 (in press).

F Starace, L Bartoli, MS Aloisi, A Antinori, P Narciso, G Ippolito, L Ravasio, MC Moidi, D Vangi, L Gennero, O Coronado, A Giacometti, S Nappa, ML Perulli, V Montesarchio, A La Gala, F Ricci, L Cristiano, M De Marco, CM Izzo, P Pezzotti and A d'Arminio Monforte for the Neurol.Co.N.A. Study Group. **Cognitive and affective disorders associated to HIV infection in the HAART era. Findings from the NeuroICONA Study.** Acta Psych Scan 2002 (in press).

M Galli, A Cozzi-Lepri, AL Ridolfo, C Gervasoni, L Ravasio, L Corsico, E Gianelli, M Vaccarezza, V Vullo, ACargnel, L Minoli, O Coronado, A Giacometti, A Antinori, G Antonucci, A d'Arminio Monforte, M Moroni for the LipolCoNa study. *Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LIPOICONA study.* Arch Intern Med 2002 (in press).

## ABSTRACTS SU RIVISTE INTERNAZIONALI

A d'Arminio Monforte, P Pezzotti, C Arici, G Ippolito, G Rezza, G Angarano, R Ciammarrughi, A Colomba, M Della Santa, F Ghinelli, P Gioannini, B Grisorio, F Milazzo, L Minoli, F Resta, G Scalise, M Moroni; for the I.CO.N.A. Study Group. **Determinants of initiation of antiretroviral therapy (ARV) in an Italian cohort of HIV-positive patients naïve from antiretrovirals (I.CO.N.A.).** AIDS 1998; 12 (suppl 4): P99 (abstract).

A Cozzi Lepri, AN Phillips, A d'Arminio Monforte, S Muro, A De Luca, P Pezzotti, P Viganò, A Orani, S D'Elia and M Moroni for the I.CO.N.A. Study Group. **When to start HAART in chronically HIV infected patients? A collection of pieces of evidence from the I.CO.N.A.** Study. AIDS 2000; 14 (Suppl 4): S3 (abstract PL3.5)

A De Luca, A Cozzi Lepri, A d'Arminio Monforte, AN Phillips, F Alberici, M Vigevani, A Sinicco, V Colangeli, F Menichetti, F Ghinelli, and M Moroni for the I.CO.N.A. Study Group. **Virological suppression in patients starting a second-line HAART regimen after stopping their first HAART regimen.** AIDS 2000; 14 (Suppl 4): S35 (abstract P65)

A Ammassari, R Murri, MP Trotta, L Ravasio, F Mazzotta, PE Manconi, G Carosi, S Pauluzzi, M Piazza, MC Izzo, V Vullo, A Scasso, F Soscia, S D'Elia, P Caramello, E Pizzigallo, A Scalzini, A Cozzi Lepri, A d'Arminio Monforte and A Antinori for the AdlCoNA Study Group. **Determinants of non-adherence in a multicenter cohort study of patients previously naïve to antiretroviral therapy (AdlCoNA Study).** AIDS 2000; 14 (Suppl 4): S48 (abstract P111)

M Galli, A Cozzi Lepri, AL Ridolfo, C Gervasoni, L Ravasio, L Corsico, E Ganelli, V Vullo, A Cragnel, L Minoli, F Gritti, G Scalise, A Antinori, G Antonucci, A d'Arminio Monforte and M Moroni for the Lipol.CO.N.A. Study. **Adipose tissue alterations**

**after starting antiretroviral therapy in naive patients: the LipolCONA study.** AIDS 2000; 14 (Suppl 4): S55 (abstract P134)

M Dorrucchi, P Pezzotti, G Antonucci, G Pastore, T Prestileo, F Resta, C Arici, L Caggese and A d'Arminio Monforte. **Time to discontinuation of the first HAART regimen: a comparison between PI- and NNRTI containing regimens.** AIDS 2000; 14 (Suppl 4): S71 (abstract P192)

M Galli, A Cozzi-Lepri, AL Ridolfo, C Gervasoni, L Ravasio, L Corsico, E Gianelli, V Vullo, A Cargnel, L Minoli, F Gritti, G Scalise, A Antinori, G Antonucci, A d'Arminio Monforte, M Moroni for the LipolCONA Study. **Risk of developing adipose tissue alterations after starting antiretroviral therapy in naive patients.** Antiviral Therapy 2000; 5(suppl 5):59 (abstract P60)

## PUBBLICAZIONI SU RIVISTE NAZIONALI

A d'Arminio Monforte, C Arici, G Ippolito, G. Rezza, G. Angarano, GP. Carosi, F. Chiodo, F. Dianzani, U Di Luzio Papatatti, A. Lazzarin, L. Ortona, L Garattini, M Musicco, P Pezzotti, S Vella, N. Abrescia, A. Aceti, F. Alberici, O. Armignacco, L. Bonazzi, GP. Cadeo, P. Cadrobbi, L.Caggese, A. Cargnel, G. Carnevale, A. Chirianni, R. Ciammarughi, A. Colomba, C. D'Amato, F. De Lalla, S. D'Elia, M. Della Santa, B. De Rienzo, C. De Stefano, T. Ferraro, G. Filice, GP. Fiori, G. Gavazzeni, F. Ghinelli, P. Gioannini, W. Grillone, P. Grima, B. Grisorio, FM. Gritti, F. Leoncini, PE. Manconi, F. Mazzotta, F. Milazzo, L. Minoli, M. Montroni, P. Narciso, A. Orani, S. Pauluzzi, M. Piazza, N. Piersantelli, E. Pizzigallo, A. Poggio, E. Raise, S. Ranieri, F. Resta, F. Rizzo, MA. Rosci, G. Scalise, A. Scalzini, A. Scasso, ML. Soranzo, F. Soscia, F. Suter, U. Tirelli, M. Toti, P. Viganò, GM. Vigevani, V. Vullo, L. Ravasio, E. Girardi, MD. Federico, F. Castelli, V. Colangeli, M. Capobianchi, MS. Sinnone, A. Antinori, L. Boccia, M. Mannazzu, M. Sisti, P. De Longis, MA. Ursitti, D. Vangi, R. Scaggiante, MC. Moioli, B. Adriani, A. Pan, M. Montesarchio, M. Arlotti, T. Prestileo, F. Palmieri, M. Franzetti, M. Ciardi, A. Smorfa, C. Mussini, L. Armignacco, L. Cosco, FA Patruno Savino, D. Torre, L. Sighinolfi, M. Sciandra, D. Giacobbi, P. Tundo, S. Ferrara, L. Guerra, S. Ambu, P. Piano, S. Lo Caputo, G. Rizzardini, R. Maserati, A. Costantini, GP. D'Offizi, G. Castaldo, A. Tosti, S.

Nappa, R. Piscopo, F. Ricci, V. Bottari, S. Pasquinucci, G. Ballardini, A. Chimienti, A. Alessandrini, M. Zaccarelli, MS. Del Prete, P. Costa, A. Vincenti, B. Salassa, L. Tacconi, P. Bottura, G. Nasti, L. Incandela, GC Ghiselli, L. Pusterla, M. Lichtner, M. Moroni. **Lo studio di coorte I.CO.NA (Italian Cohort Naive Antiretrovirals): caratteristiche all'arruolamento dei primi 1676 soggetti.** GIAIDS 1997; 8: 119-126.

A d'Arminio Monforte, P Pezzotti, A Cozzi Lepri, G Rezza, G Ippolito, A Antinori, C Arici, E Girardi, F Castelli, V Colangeli, G Angarano, G Carosi, F Chiodo, F Dianzani, A Lazzarin, L Ortona, N Abrescia, A Aceti, F Alberici, L Bonazzi, GP Cadeo, P Cadrobbi, L Caggese, A Cargnel, G Carnevale, A Chirianni, R Ciammarughi, A Colomba, F De Lalla, S D'Elia, B De Rienzo, C De Stefano, T Ferraro, G Filice, GP Fiori, F Ghinelli, W Grillone, P Grima, B Grisorio, F Gritti, C Izzo, F Leoncini, PE Manconi, F Mazzotta, F Menichetti, F Milazzo, L Minoli, M Montroni, P Narciso, A Orani, G Pagano, S Pauluzzi, N Petrosillo, M Piazza, N Piersantelli, E Pizzigallo, A Poggio, E Raise, S Ranieri, F Resta, MR Mazzocantini, A Scalzini, A Scasso, A Sinicco, ML Soranzo, Soscia, F Suter, U Tirelli, M Toti, P Viganò, GM Vigevani, V Vullo, V Testori, M Zaccarelli, P De Longis, C Minardi, C Fiorini, ML Perulli, M Capobianchi, M Sinnone, A De Luca, L Boccia, M Mannazzu, M Sisti, M Ursitti, Da Vangi, R Scaggiante, C Moioli, B Adriani, A Pan, V Montesarchio, M Arlotti, T Prestileo, M Franzetti, M Ciardi, C Mussini, A Lagala, L Cosco, R Bruno, D Torre, L Sighinolfi, D Giacobbi, P Tundo, S Ferrara, L Guerra, E Manzillo, S Ambu, P Piano, S Lo Caputo, A Smorfa, G Rizzardini, R Maserati, A Costantini, G D'Offizi, G Castaldo, A Alessandrini, A Tosti, F Palmieri, S Nappa, R Piscopo, F Ricci, G Bottari, S Pasquinucci, G Ballardini, A Chimienti, F Caselli, P Costa, A Vincenti, M Sciandra, B Salassa, L Tacconi, P Bottura, G Nasti, L Incandela, G Ghiselli, L Pusterla, M Lichtner, M Moroni. **Determinanti di accesso alla terapia antiretrovirale e di sospensione della stessa nella coorte I.CO.NA.** GIAIDS 1999, 10(3):83-90.

G Ippolito, E Girardi, D Serraino, MS Aloisi, A Masi, A d'Arminio Monforte, G Rezza, N Abrescia, A Aceti, F Alberici, A Alessandrini, G Angarano, A Antinori, C Arici, M Arlotti, L Bonazzi, GP Cadeo, L Caggese, P Caramello, A Cargnel, G Carnevale, G Carosi, F Chiodo, A Chirianni, S D'Elia, M Della Santa, C De Stefano, R Esposito, T Ferraro, G Filice, F Ghinelli, P



Grima, O Perrella, A Lazzarin, F Leoncini, PE Manconi, F Mazzotta, F Milazzo, L Minoli, M Montroni, P Narciso, A Orani, L Ortona, G Pagano, S Pauluzzi, N Petrosillo, P Pezzotti, N Piersantelli, E Pizzigallo, A Poggio, E Raise, F Resta, G Scalise, A Scalzini, A Sinicco, ML Soranzo, F Soscia, F Suter, U Tirelli, D Torre, M Toti, GM Vigevani, A Vincenti, V Vullo, T Zauli, M Moroni. **Comportamenti sessuali in Italia delle persone con infezione da HIV naive per terapia antiretrovirale.** GIAIDS 2000; 11 (2): 47-55.

A d'Arminio Monforte, A Cozzi Lepri, G Rezza, P Pezzotti, G Ippolito, A Antinori, C Arici, E Girardi, MR Capobianchi, F Castelli, V Colangeli, G Angarano, G Carosi, F Chiodo, F Dianzani, A Lazzarin, L Ortona, G Pastore, V Abbadessa, N Abrescia, F Alberici, G Antonucci, L Bonazzi, GP Cadeo, L Caggese, A Cargnel, G Carnevale, A Chirianni, R Ciannarughi, A Colomba, F De Lalla, S D'Elia, C De Stefano, R Esposito, T Ferraro, G Filice, F Ghinelli, P Caramello, P Grima, B Grisorio, F Gritti, PA Grossi, C Izzo, F Leoncini, PE Manconi, F Mazzotta, F Menichetti, L Minoli, M Montroni, MS Mura, P Narciso, A Orani, G Pagano, S Pauluzzi, E Petrelli, N Petrosillo, M Piazza, N Piersantelli, E Pizzigallo, A Poggio, E Raise, F Resta, E Rinaldi, G Rizzardini, G Scalise, A Scalzini, A Scasso, A Sinicco, ML Soranzo, F Soscia, F Suter, U Tirelli, M Toti, P Viganò, GM Vigevani, V Vullo, T Zauli, M Dongiovanni, M Zaccarelli, P De Longis, C Minardi, C Fiorini, F Delfanti, A De Luca, ML Perulli, S Mancuso, M De Marco, M Sisti, M Ursitti, Da Vangi, C Moiola, S Merli, D Galloni, V Montesarchio, P Ortolani, T Prestileo, G Tositti, M Ciardi, A Lagala C Mussini, A Scerbo, R Bruno, L Sighinolfi, L Gennero, P Tundo, S Ferrara, O Coronado, C Basilico, E Manzillo, M Pozzi, P Piano, S Lo Caputo, A Smorfa, R Maserati, A Costantini, M Mannazzu, G D'Offizi, G Castaldo, A Alessandrini, F Baldelli, A Cioppi, P Noto, S Nappa, R Piscopo, F Ricci, G Bottari, S Pasquinucci, L Cristiano, L Posterla, C Abeli, A Giacometti, F Alessi, A Vincenti, M Scianra, B Salassa, L Tacconi, G Nasti, S Chigiotti, M Mena, C Pastecchia, M Lichtner, G Ballardini, M Moroni. **Il peso degli eventi avversi nella gestione clinica dei pazienti naive: lo studio I.CO.N.A.** GIAIDS 2001, 7(2): S9-S12.

## Presentazioni in ambito congressuale

MS Aloisi, E Girardi, M Carballo, A d'Arminio Monforte,

G Ippolito for the ICONA Behepi-study. **Assessment of behavioural patterns a cohort of naive antiretrovirals HIV-infected persons.** 2eme Conférence européenne sur les methodes et les résultats des Recherches en sciences sociales sur le SIDA. Parigi, 12-15 Janvier 1998; (abstr. Wo 15.1).

A d'Arminio Monforte, C Arici, G Ippolito, G Rezza, F Dianzani, M Moroni, For the I.CO.N.A. Group. **Issues of Italian Cohort Naive Antiretroviral (ICONA) study and enrollment data.** 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3 1998; (abstr. 60929).

MS Aloisi, E Girardi, M Carballo, A d'Arminio Monforte, C Arici, G Ippolito. **Patient perspective of clinical disease and care in cohort of people with HIV/AIDS antiretrovirals therapies naives.** 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3 1998; (abstr. 12452).

MS Aloisi, E Girardi, M Carballo, A d'Arminio Monforte, C Arici, G Ippolito. **Perception of the risk of transmitting HIV among people living with HIV/AIDS presently cared for in the italian health system.** 12th World AIDS Conference. Geneva, June 28-July 3 1998; (abstr.23521).

A d'Arminio Monforte, A Cozzi Lepri, P Pezzotti, G Rezza, AN Phillips, N Abrescia, L Bonazzi, GP Cadeo, A Cargnel, F De Lalla, C De Stefano, M Piazza, S Ranieri, ML Soranzo, V Vullo for the I.CO.N.A. Study Group: **Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen and its determinants.** Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, Lisbon 23-27 October, 1999 (abstr. 121)

P Pezzotti, R Bugarini, A d'Arminio Monforte, G Rezza, A Aceti, A Chirianni, B De Rienzo, W Grillone, P Grima, F Mazzotta, M Montroni, S Pauluzzi, E Raise, A Scalzini, P Viganò for the I.CO.N.A. Study Group: **Factors associated to immunologic and virologic response in the first 24 months of combination therapy in a large observational cohort study.** Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, Lisbon 23-27 October, 1999 (abstr. 221)

G Rezza, A Cozzi-Lepri, P Pezzotti, A d'Arminio

Monforte, P Cadrobbi, G Carnevale, S D'Elia, T Ferraro, GP Fiori, R Piscopo, E Pizzigallo, G Scalise, A Scasso, F Suter, M Toti, for the I.CO.N.A. Study Group: **Plasma viral load concentrations in women and men from different exposure categories and known duration of HIV infection.** Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, Lisbon 23-27 October, 1999 (abstr. 410)

A d'Arminio-Monforte, CF Perno, C Balotta, A Cozzi-Lepri, F Forbici, A Bertoli, M Violin, P Pezzotti, F Mazzotta, E Raise, L Monno, G Angarano, F Dianzani, G Ippolito And M Moroni For The I.Co.N.A. Study Group. **Prevalence of pol gene Mutations In A Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients: Correlation with HIV RNA and CD4 Count at the Time of Genotypic Testing.** VII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, January 30-February 2, 2000 (abstr. 747)

CF. Perno, A. d'Arminio-Monforte, A. Cozzi-Lepri, C. Balotta, F. Forbici, A. Bertoli, P. Pezzotti, G. Facchi, L. Monno, G. Angarano, P. Bottura, V. Vullo, A. Cargnel, M. Capobianchi, G. Ippolito, and M. Moroni for the I.CO.N.A. Study Group. **Mutations at Codons 10 and 36 of Protease Region in Absence of Primary Mutations May Correlate with Virological Outcome in Naïve Patients Starting a PI-Containing HAART Regimen.** VII Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, January 30-February 2, 2000 (abstr. 728)

C. Balotta, A Cozzi-Lepri, M Violin, G Facchi, M Salemi, A Berlusconi, F Gritti, M Montroni, B Grisorio, CF Perno, A Lazzarin, G Angarano, G. Rezza and A. d'Arminio Monforte for the I.CO.N.A. Study Group. **HIV-1 primary transmitted mutations and HIV-1 subtyping in a cohort of individuals recently infected with HIV-1.** Second Frankfurt Symposium on the clinical implications of HIV drug resistance. Frankfurt, 25-27 February 2000 (abstr. 8)

CF Perno, C. Balotta, A Cozzi-Lepri, F Forbici, M Violin, A Bertoli, PE Manconi, A Poggio, P Caramello, F Soscia, L Monno, G Ippolito, A d'Arminio Monforte for the I.CO.N.A. Study Group. **Selected secondary mutations in the protease region can be independent predictors of virological failure in antiretroviral naïve patients treated with protease inhibitors containing HAART regimens.**

Second Frankfurt Symposium on the clinical implications of HIV drug resistance. Frankfurt, 25-27 February 2000 (abstr. 4)

C Balotta, M Violin, S Van Dooren, A Berlusconi, G Facchi, F Forbici, A Bertoli, G Rezza, CF Perno, A d'Arminio Monforte, AM Vandamme, M Moroni for the I,CO,N,A, Study Group. **Increasing prevalence of non-clade B HIV-1 strains in Italy, as monitored by the analysis of the RT and protease sequences.** 4th International Workshop on HIV Drug Resistance & Treatment Strategies. Sitges, 12-16 June 2000 (abstr 181).

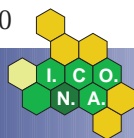
C Balotta, M Violin, G Facchi, A Berlusconi, E Manzillo, C Minardi, S Garavaglia, L Cremonini, G Tositti, A Cozzi-Lepri, G Rezza, CF Perno, A d'Arminio Monforte for the I.CO.N.A. Study Group. **Risk of HAART failure is related to the presence of transmitted mutations conferring resistance to RT inhibitors in HIV-1 newly infected individuals.** 4th International Workshop on HIV Drug Resistance & Treatment Strategies. Sitges, 12-16 June 2000 (abstr 187).

A d'Arminio Monforte, R Bugarini, Pezzotti, A Sinicco, F Menichetti, S Pauluzzi, A Chirianni, P Grima, F Resta for the I.CO.N.A Study Group. **Changes in triglycerides and cholesterol in response to HAART in Italian Cohort Naïve Antiretrovirals (I.CO.N.A).** XIII International AIDS Conference, Durban 9-13 July 2000 (Abstr WePeB4242)

P Pezzotti, R Bugarini, A Aceti, F Alberici, G Filice, A Scalzini, F Ghinelli, A Alessandrini, F Leoncini for the I.CO.N.A Study Group. **Incidence and factors associated with the occurrence of severe hepatic cytolysis in the ICONA study.** XIII International AIDS Conference, Durban 9-13 July 2000 (abstrTUPpB1161)

A d'Arminio Monforte, A Cozzi-Lepri, C Balotta, G Facchi, F Forbici, A Colomba, M Arlotti, A Antinori, CF Perno. **Prevalence of antiretroviral drugs-related mutations in a large cohort of HIV-1 positive antiretroviral-naïve patients and its correlation with viral load and CD4 count at the time of genotypic testing.** XIII International AIDS Conference, Durban 9-13 July 2000 (Abstr TuPeB3273)

M Galli, A Cozzi-Lepri, AL Ridolfo, C Gervasoni, L Ravasio, L Corsico, E Gianelli, V Vullo, A Cargnel, L



Minoli, F Gritti, G Scalise, A Antinori, G Antonucci, A d'Arminio Monforte, M Moroni for the LipolCONA Study. **Risk of developing adipose tissue alterations after starting antiretroviral therapy in naive patients.** 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and lipodystrophy in HIV. Toronto, Canada, 13-15 September 2000, (Abstr.P60).

A d'Arminio Monforte, A Cozzi Lepri, C Balotta, F Forbici, M Violin, A Bertoli, G Facchi, V Colangeli, A Vincenti, A De Luca, F Soscia, G Ippolito, CF Perno. **3TC-related mutations and response to therapy.** 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February 4-8, 2001 (abstr. 447).

N Friis-Moller, P Reiss, O Kirk, A d'Arminio Monforte, M Rickenbach, R Thiebaut, C Pradier, L Morfeldt, G Calvo, M Law, G Bartsch, S De Witt, A Phillips, J Lundgren for the D:A:D Study (ATHENA, EuroSIDA, ICONA, SHCS, Aquitaine, Nice HIV Cohort, HivBivus, BASS, AHOD, CPCRA, Brussels HIV cohort). **Cardiovascular risk-factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. The D:A:D Study.** . 8th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, Athens (Greece) 28-31 October 2001 (abstract O18).

A De Luca, A Cozzi-Lepri, C Arici, R Piscopo, G Cadeo, A Orani, ML Soranzo, A d'Arminio Monforte for the ICONA Study Group. **The effect of age, drug class, HCV coinfection and viral inhibition on the long term immunologic recovery of antiretroviral-naive subjects undergoing HAART.** 8th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, Athens (Greece) 28-31 October 2001 (abstract P22).

S Corvasce, R Mazzucchelli, A Cozzi-Lepri, F Ghinelli, G Pagano, G Ippolito, A d'Arminio Monforte, M Moroni G Rezza and C Balotta for the ICONA Study Group. **Role of CCR5-delta32 . CCR2-641 and SDF 1-3'A alleles in a population of HIV-1 patients with known date of seroconversion.** 8th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, Athens (Greece) 28-31 October 2001 (abstract P30).

A Cozzi-Lepri, AN Phillips, A d'Arminio Monforte, E Raise, E Rinaldi, V Colangeli, P Narciso, L Bonazzi and M Moroni or the ICONA Study Group. **Virological and immunological response to nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside**

**analogues in the ICONA Study.**

8th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, Athens (Greece) 28-31 October 2001 (abstract P45).

R Bugarini, A d'Arminio Monforte, G Nasti, P Viganò, S Mancuso, C Moidoli, N Petrosillo, G Antonucci, E Petrelli for the ICONA Study Group. **Determinants of the choice of the first HAART regimen.** 8th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, Athens (Greece) 28-31 October 2001 (abstract P51).

A Ammassari, A Antinori, P Pezzotti, MS Aloisi, MP Trotta, R Murri, P De Longis, L Ravasio, G D'Offizi, M Zaccarelli, CM Izzo, S Nappa, A d'Arminio Monforte, G Ippolito, AW Wu, F Starace and the AdICONA and NeuroICONA Study Groups. **Relationship of depression, neurocognitive impairment and HAART adherence.** 8th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, Athens (Greece) 28-31 October 2001 (abstract P79).

M Galli, AL Ridolfo, C Gervasoni, L Ravasio, L Corsico, E Giannelli, M Vacarezza, A Cargnel, A d'Arminio Monforte, M Moroni for the LipolCONA Study Group. **Socio-behavioural factors and HCV coinfection influence the risk of presenting fat tissue alterations in first line antiretroviral therapy.** 8th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, Athens (Greece) 28-31 October 2001 (abstract P108).

A Ammassari, R Murri, P Pezzotti, MP Trotta, R Hoetelmans, L Ravasio, P De Longis, S Lo Caputo, P Narciso, S Pauluzzi, G Carosi, S Nappa, P Piano, CM Izzo, M Lichtner, G Rezza, G Ippolito, A d'Arminio Monforte, Aw Wu, A Antinori for the AdICONA Study Group. **Symptoms and medication side effects as determinant of self-reported non-adherence to HAART are related to antiretroviral plasma levels.** . 8th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, Athens (Greece) 28-31 October 2001 (abstract P152).



## Contributi dello studio I.CO.N.A. alla ricerca sull'Aids

### 1. Analisi dei comportamenti sessuali nelle donne HIV-positive

È stato somministrato un questionario contenente domande sulle abitudini di vita e sessuali a 573 donne con infezione da HIV naive da terapia antiretrovirale. È emerso che le donne che non avevano acquisito l'infezione tramite la tossicodipendenza avevano meno partner sessuali e nell'83% dei casi avevano acquisito l'infezione dai propri partner stabili (Figura 9).

*M.S. Aloisi et al, AIDS Care 2000; 12 (6): 789-795.*

### 2. Confronto tra marcatori virologici in maschi e femmine HIV-positive

È emerso che le donne presentano livelli più bassi di replicazione virale rispetto agli uo-

Sexual behaviours of women by HIV mode of transmission

Figura 9

| Characteristics                                    | HIV mode of transmission  |                                     | p-value | Total (n=573)<br>Number (%) |
|--|---------------------------|-------------------------------------|---------|-----------------------------|
|  | IDU (n=234)<br>Number (%) | Heterosexuals (n=339)<br>Number (%) |         |                             |
| Number of lifetime sexual partners                 |                           |                                     |         |                             |
| ≤5   | 87 (40,0)                 | 227 (70,5)                          |         | 314 (58,1)                  |
| 6-10   | 55 (25,2)                 | 65 (20,2)                           |         | 120 (22,2)                  |
| 11-25  | 35 (16,0)                 | 16 (5,0)                            |         | 51 (9,4)                    |
| ? 26   | 41 (18,8)                 | 14 (4,3)                            | <0,001* | 55 (10,2)                   |
| Number of sexual partners in the last month        |                           |                                     |         |                             |
| 0  | 97 (42,9)                 | 140 (42,7)                          |         | 237 (42,8)                  |
| 1  | 123 (54,4)                | 183 (55,8)                          |         | 306 (55,2)                  |
| >=2  | 6 (2,7)                   | 5 (1,5)                             | 0,85*   | 11 (2,0)                    |
| Sexual intercourse after HIV seropositive test     |                           |                                     |         |                             |
| No   | 29 (12,4)                 | 76 (22,4)                           |         | 105 (18,3)                  |
| Yes  | 198 (84,6)                | 255 (75,2)                          |         | 453 (79,1)                  |
| Unknown  | 7 (3,0)                   | 8 (2,4)                             | <0,001  | 15 (2,6)                    |
| Number of sexual intercourse in the last two weeks |                           |                                     |         |                             |
| None   | 120 (53,8)                | 173 (52,6)                          |         | 293 (53,1)                  |
| 1-4  | 82 (36,8)                 | 131 (39,8)                          |         | 213 (38,6)                  |
| 5-8  | 12 (5,4)                  | 18 (5,5)                            |         | 30 (5,4)                    |
| ? 9  | 9 (4,0)                   | 7 (2,1)                             | 0,69*   | 16 (2,9)                    |

mini di circa 25.000 copie/mL, a parità di conte di linfociti CD4+. Tale dato, confermato anche da altri autori, deve essere tenuto in considerazione quando si intende proporre l'inizio della terapia antiretrovirale in pazienti asintomatici (Figura 10).

*G Rezza et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25:56-62.*

### 3. Valutazione della risposta viro-immunologica in funzione del grado di immunodepressione all'inizio della terapia antiretrovirale

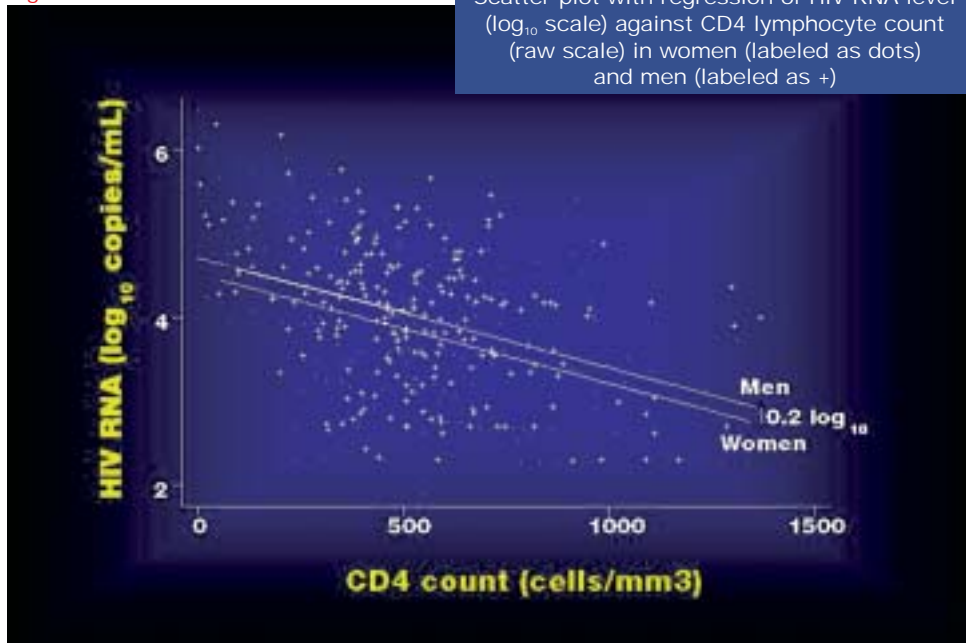
Il momento di inizio della terapia antiretrovirale è dibattuto. Da un punto di vista concettuale è consigliabile un inizio precoce della terapia in quanto l'abbattimento della carica virale circolante si può tradurre in questa fase nella conservazione di tutti i cloni di cellule T che vanno man mano distruggendosi nel corso dell'infezione; nella pratica però contro un inizio precoce della terapia ci sono le evidenze della tossicità specie a lungo termine della stessa e

| Characteristics                              | HIV mode of transmission  |                                     | p-value   | Total (n=573)<br>Number (%) |
|--|---------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------------------------|
|  | IDU (n=234)<br>Number (%) | Heterosexuals (n=339)<br>Number (%) |           |                             |
| Condom use in the last sexual intercourse    |                           |                                     |           |                             |
| No   | 102 (45,3)                | 149 (45,6)                          |           | 251 (45,5)                  |
| Yes  | 123 (54,7)                | 178 (54,4)                          | 0,97\$    | 301 (54,5)                  |
| Ever had a sexual partner who injected drugs |                           |                                     |           |                             |
| No   | 8 (3,4)                   | 129 (38,9)                          |           | 137 (24,3)                  |
| Yes  | 224 (96,1)                | 162 (49,0)                          |           | 386 (68,4)                  |
| Unknown                                      | 1 (0,4)                   | 40 (12,1)                           | <0,001*** | 41 (7,3)                    |
| Current partner's HIV status**               |                           |                                     |           |                             |
| HIV-positive                                 | 63 (34,4)                 | 134 (50,2)                          |           | 197 (43,8)                  |
| HIV-negative                                 | 83 (45,4)                 | 72 (27,0)                           |           | 155 (34,4)                  |
| Unknown                                      | 37 (20,2)                 | 61 (22,8)                           | <0,001    | 98 (21,8)                   |
| Current sexual partner who injected drugs**  |                           |                                     |           |                             |
| No   | 146 (79,8)                | 238 (89,1)                          |           | 384 (85,3)                  |
| Yes  | 31 (16,9)                 | 17 (6,4)                            |           | 48 (10,7)                   |
| Unknown                                      | 6 (3,3)                   | 12 (4,5)                            | 0,002     | 18 (4,0)                    |

\*  $\chi^2_1$  for trend test; \*\* Includes only females who, at interview, had a sexual partner; \*\*\*  $\chi^2$  test  
IDU: intravenous drug users

M.S. Aloisi et al, AIDS Care 2000; 12: 789-795.

Figura 10



G. Rezza et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25:56-62.

della mancata aderenza alla terapia che aumenta con la durata della stessa. Lo studio effettuato ha voluto valutare la risposta alla terapia in soggetti che la iniziavano più precocemente o più tardivamente allo scopo di verificare se e fino a che punto un inizio tardivo comportasse comunque una adeguata risposta.

È stata valutata la risposta virologica e immunologica in 1.421 pazienti che iniziavano HAART con diverso grado di immunodepressione. Dalle analisi effettuate emerge che non vi è una diversa probabilità di fallimento virologico in soggetti che iniziano la terapia con conte di CD4+ intorno a 201-350/mmc, mentre il rischio è maggiore per i soggetti che iniziano con conte di CD4+ inferiori a 200/mmc. Anche se la risposta immunologica, in termine di risalita delle conte di CD4+ nel tempo, è buona anche nei soggetti immunodepressi, i dati suggeriscono che la terapia va iniziata tra le 250 e le 350 celle/mmc, per non incorrere in rischio di infezioni opportunistiche, ma che non vi è nessun vantaggio nell'inziarla con conte di CD4 maggiori (Figure 11 e 12).

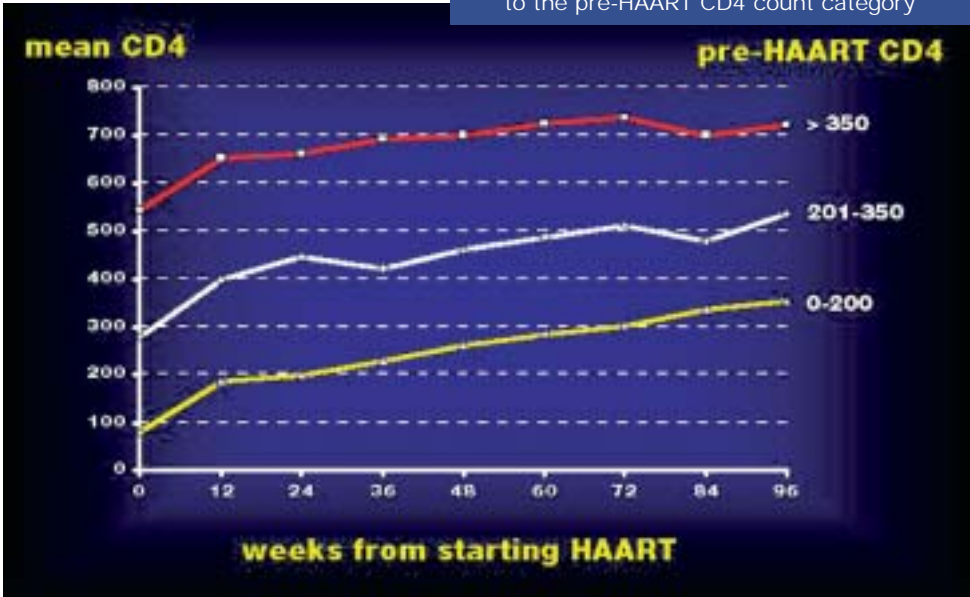
*A Cozzi-Lepri et al, AIDS 2001; 15:983-990.*

Figura 11



A. Cozzi-Lepri et al, AIDS 2001; 15: 983-990.

Figura 12



|         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| > 350   | 551 | 306 | 322 | 291 | 284 | 234 | 218 | 183 | 189 |
| 201-350 | 312 | 158 | 203 | 133 | 149 | 128 | 129 | 101 | 129 |
| 0-200   | 558 | 261 | 371 | 246 | 287 | 257 | 219 | 209 | 261 |

A. Cozzi-Lepri et al, AIDS 2001; 15: 983-990.

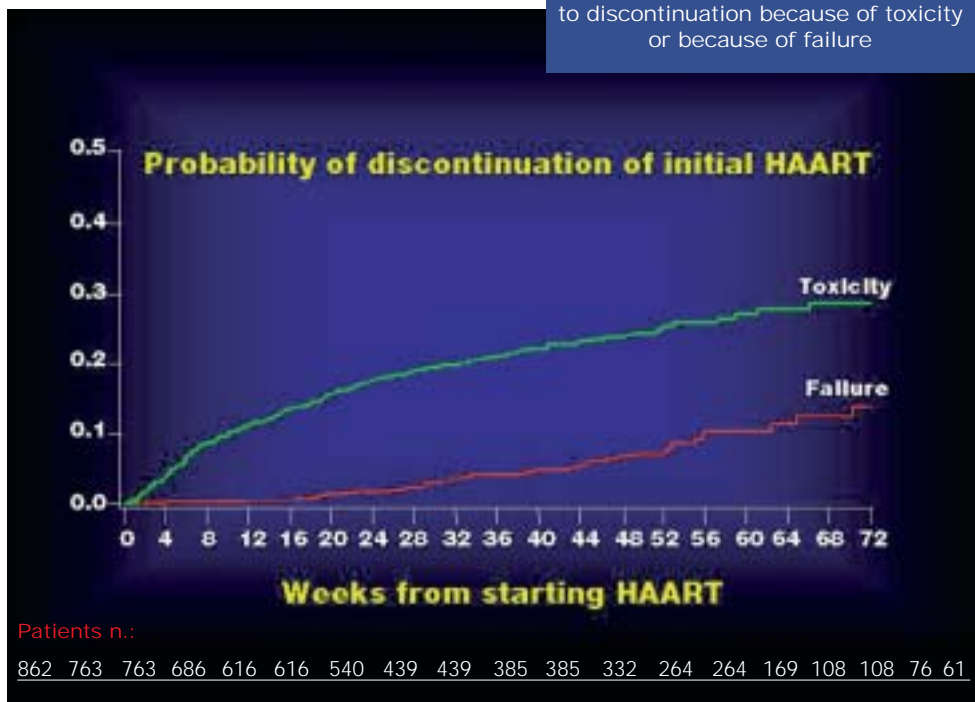
#### 4. Analisi delle cause di sospensione o modificazione del primo regime di terapia antiretrovirale

Se è vero che l'obiettivo principale della terapia antiretrovirale deve essere l'abbattimento della carica virale per il maggior tempo possibile è altrettanto importante che la terapia possa essere mantenuta immutata nel tempo in quanto ben tollerata.

Uno dei primi studi ICONA ha evidenziato che la probabilità di sospendere almeno uno dei farmaci della combinazione in 862 pazienti, che avevano iniziato un primo regime di terapia antiretrovirale, è del 33% dopo un anno dall'inizio della terapia; i pazienti in genere sospendono la terapia per tossicità o intolleranza ai farmaci (probabilità del 26% a un anno) e meno frequentemente per fallimento (probabilità 7% a un anno) (Figura 13).

*A d'Arminio Monforte et al, AIDS 2000; 14: 499-507.*

Figura 13



*A. d'Arminio Monforte et al; AIDS 2000; 14:499-507.*

## 5. Analisi delle cause di non aderenza alla terapia antiretrovirale in soggetti naive

Molte sono le variabili associate a una ridotta aderenza alla terapia. In uno studio effettuato nell'ambito della coorte ICONA , AdICONA study, è emerso che il 22% dei 358 pazienti intervistati riportava una non corretta assunzione della terapia antiretrovirale negli ultimi 3 giorni. Tali soggetti avevano una frequenza più elevata di sintomi, erano di età più giovane e erano più spesso senza occupazione rispetto ai soggetti aderenti alla terapia. Inoltre, la non aderenza negli ultimi 3 giorni correlava con la carica virale circolante (Figura 14).

*A Ammassari et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28:445-449.*

Figura 14

Variables found to be independently associated with self reported non adherence during the last three days in a cohort of 358 patients

|  | OR (95% CI)        | P-value |
|--|--------------------|---------|
| Unemployment   | 3,28 (1,73-6,23)   | <0,001  |
| Age <35 years  | 2,51 (1,34-4,69)   | 0,003   |
| Running out of pills during clinic visits              | 2,48 (1,31-4,71)   | 0,005   |
| Self-reported nausea                                   | 4,31 (1,55-12,0)   | 0,005   |
| Being too busy   | 2,48 (1,5-26-4,88) | 0,008   |
| Incorrectly recalling name, colour and timing of drugs | 2,23 (1,21-4,12)   | 0,01    |
| Lamivudine containing regimen                          | 2,62 (1,25-5,49)   | 0,01    |
| Self-reported anxiety                                  | 2,35 (1,15-4,80)   | 0,02    |

A. Ammassari et al, JADIS 2001; 28: 445-449.

Figura 15

| Patients carrying mutations in the RT region |            |         |
|--|------------|---------|
| No mutations                                 | 307        | (88,6%) |
| One mutation                                 | 30         | (8,6%)  |
| Two mutations                                | 8          | (2,3%)  |
| Three mutations                              | 1          | (0,3%)  |
| Four mutations                               | 1          | (0,3%)  |
| <b>Total</b>                                 | <b>347</b> |         |

CF Perno et al, AIDS 2002; 16:619-624.

Figura 16

| Patients carrying mutations in the PR region |            |          |
|--|------------|----------|
| No mutations                                 | 76         | (21,9 %) |
| One mutation                                 | 153        | (44,1%)  |
| Two mutations                                | 97         | (28%)    |
| Three mutations                              | 16         | (4,6%)   |
| Four mutations                               | 4          | (1,2%)   |
| Five mutations                               | 1          | (0,3%)   |
| <b>Total</b>                                 | <b>347</b> |          |

CF Perno et al, AIDS 2002; 16:619-624.

## 6. Prevalenza di mutazioni indicative di resistenza in soggetti naive che devono iniziare HAART

Lo studio, condotto su 347 pazienti il cui plasma era stato prelevato prima dell'inizio del primo regime di terapia antiretrovirale, mostra una bassa prevalenza di mutazioni indicative di resistenza nei confronti degli inibitori della trascrittasi inversa (Figura 15) e, per contro, una ampia variabilità della regione proteasi, con elevata frequenza di mutazioni secondarie (Figura 16) la cui importanza nell'evoluzione genetica del virus sotto pressione farmacologica resta da definire.

*CF Perno et al, AIDS 2002; 16:619-624.*

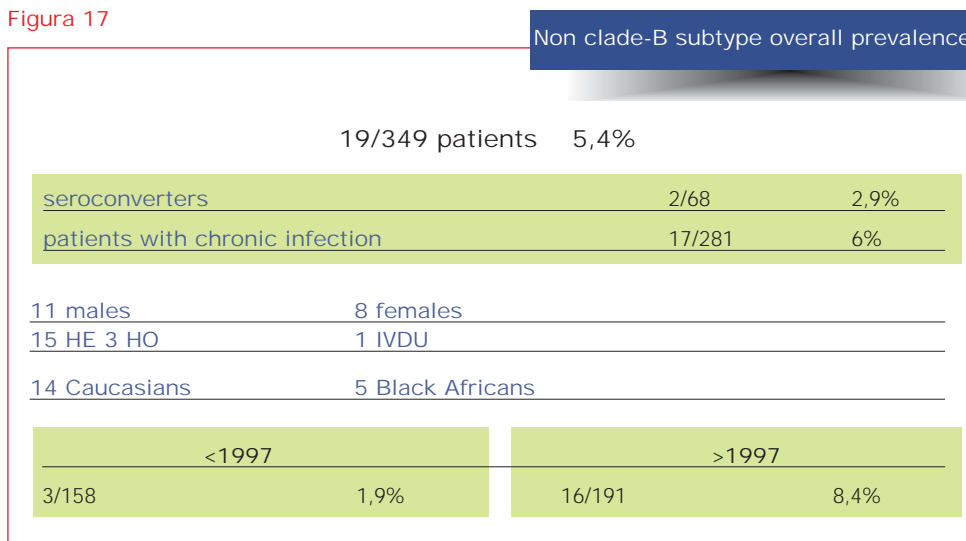


## 7. Presenza e prevalenza di ceppi virali non-B nel territorio nazionale

È stata dimostrata la diffusione anche nel nostro Paese di ceppi non-B di HIV, di provenienza africana, in soggetti non africani. La prevalenza di ceppi non-B tra i 349 pazienti testati è del 5,4%, più frequente nei campioni di plasma più recenti (la prevalenza di ceppi non B passa dall'1,9% prima del 1997 all'8,4% dal 1997 in poi). La circolazione di ceppi non-B deve essersi comunque verificata già da tempo, visto che i soggetti con recente sierconversione non mostrano una prevalenza più elevata. La distribuzione dei ceppi non-B predilige le Regioni in cui vi è una più ampia diffusione dell'infezione da HIV (Figura 17).

*C Balotta et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 27:499-505*

Figura 17



C. Balotta et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 27: 499-505.

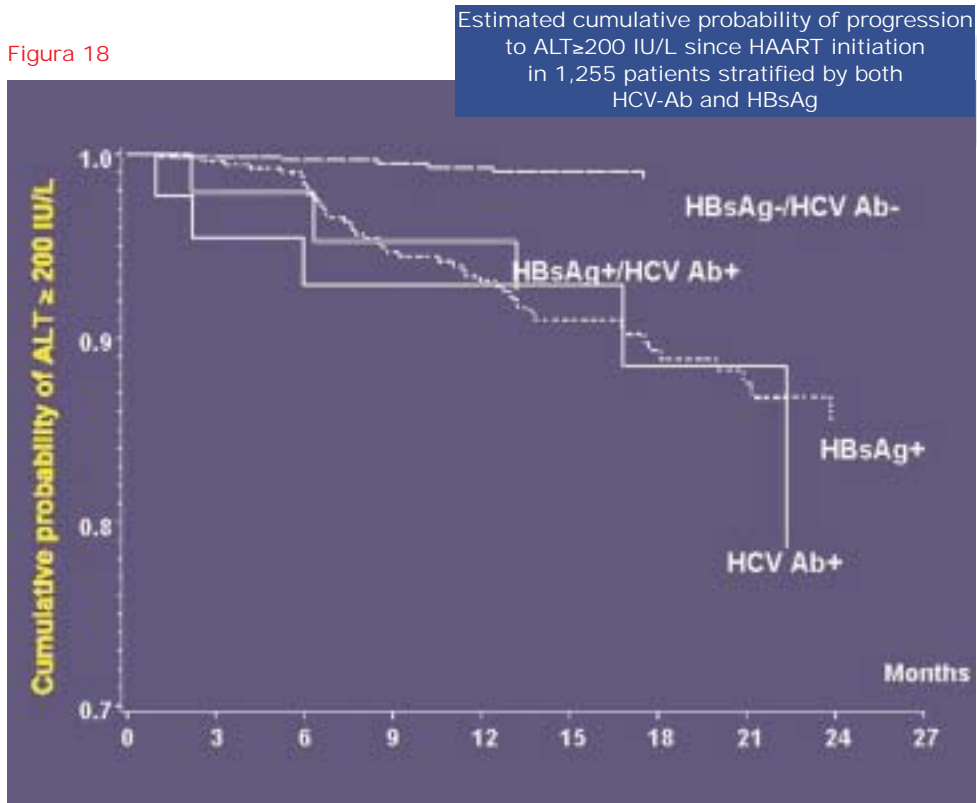


## 8. Bassa frequenza di epatotossicità grave in soggetti trattati con HAART

Lo studio è stato condotto su 1.255 pazienti che iniziavano un primo regime HAART. Di questi, il 42,5% era coinfecto con HCV, il 3,7% era coinfecto con HBV ed il 3,6% era coinfecto sia con HCV che con HBV. Lo studio ha dimostrato che la probabilità di epatotossicità grave (ALT > 200IU/L) in corso di HAART è bassa: 7,9% a 24 mesi dall'inizio della terapia. Sia dall'analisi univariata che dalla multivariata emerge che la coinfezione con HCV è il fattore predittivo più importante di epatotossicità (Figura 18).

*A d'Arminio Monforte et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28(2):114-123.*

Figura 18



*A. d'Arminio Monforte; JAIDS 2001; 28 (2): 114-123.*

## Ruolo di Glaxo SmithKline

*“Il nostro obiettivo globale è migliorare la qualità della vita umana consentendo alle persone di essere più attive, di stare meglio e di vivere più a lungo”.*

*La missione dichiarata da GSK prende corpo sia in un consapevole impegno sociale globale sia all'interno del settore farmaceutico con il sostegno di attività ad alto valore scientifico.*

*GSK infatti non esaurisce il proprio compito con la produzione e la commercializzazione di farmaci, ma vuole occupare uno spazio di rilievo tra i soggetti attivi nel supportare, produrre e divulgare conoscenze scientifiche, migliorare l'offerta di salute.*

In questa logica il progetto ICONA, chiara testimonianza delle potenzialità della Ricerca Italiana, rappresenta un concreto esempio di proficua e trasparente collaborazione tra Università, Aziende Ospedaliere e GSK.

Le risorse dell'Industria vengono messe a disposizione della Comunità Scientifica per far sì che l'Italia possa mantenere alto il livello di cura e di progresso scientifico.

A cura di:

Segreteria scientifica dello Studio I.CO.N.A.,

Antonella d'Arminio Monforte

Professore Associato di Malattie Infettive

Università degli Studi di Milano

H L Sacco via GB Grassi 74 - 20157 Milano

Tel. +39 02.3560010

antonella.darminio@unimi.it

Editore

Intermedia srl

Via Cefalonia, 24 - 25124 Brescia

Tel. 030.226105

Fax 030.2420472

imediabs@tin.it

Finito di stampare nel luglio 2002

dalle Officine Grafiche Staged,

San Zeno Naviglio (Bs)