



dell'infezione da HIV



18 Aprile 2013
Mariacristina Tettoni



Ti racconto una storia...

Siamo nel 2010...

- Monica, 32 anni, avvocato. Da 3 anni fidanzata con Davide, hanno comprato casa e si sposeranno a giugno.
- Anamnesi sessuale: 3 fidanzati, compreso Davide.
- Non ha mai fatto uso di sostanze stupefacenti per via e.v.
- Canta in un coro, fa un corso di pittura con alcune amiche dell'Università.
- Va in palestra, fa un vita regolare.

- **Dicembre 2009:** Monica si accorge che i vestiti sono larghi, ha perso qualche kg. Colpa dei preparativi per il matrimonio...
- **Febbraio 2010:** Monica ha perso ancora peso, si sente stanca, affaticata, da qualche settimana sono comparse delle "chiazze" bianche sul palato...
- **Marzo 2010:** Monica incontra Lia, sorella del suo ex-fidanzato, Giulio, che si è trasferito all'estero e non vede da 6 anni.
- Lia nota che l'amica è dimagrita, la trova affaticata... e le confida che Giulio è sieropositivo, da 3 anni assume farmaci antiretrovirali.
- Monica si presenta in ambulatorio: il suo test per HIV è positivo, le sue difese immunitarie scarse.
- Anche Davide fa il test che risulta negativo
- Monica e Davide rimandano il matrimonio

Monica è uno dei 290 casi circa
in Piemonte che ha contratto
l'HIV per via sessuale nel 2010.



1981: the story begins...

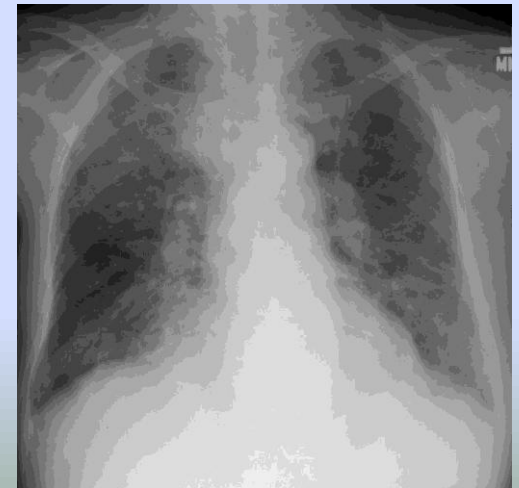
- The first cases of AIDS were reported on June 5
- 5 gay men with *Pneumocystis carinii* pneumonia



Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles
Gottlieb MS, Shanker HM, Fan PT, Saxon
A, Weisman JD, Pozalski I *MMWR* 1981; 30: 250

Uno sguardo al passato...

- **4 giugno 1981:** riportati i primi 5 casi di infezione
 - giugno-settembre 1981: aumentano i casi (→ 159)
 - WOGS, wrath of God syndrome
 - GRIDS, gay-related immunodeficiency syndrome



1981: Aspetti sociali della malattia



GRID: Gay-Related Immune
Deficiency

“Rare cancer seen in 41 homosexuals”
The New York Time, July 3, 1981

... AIDS
WOGS: Wrath of
God syndrome

1982: il mostro si svela.....

New risks identified →

“4 H group”:

- **h**omosexuals
- **h**emophilia
- **H**aitian **h**eritage
- **h**eroin users

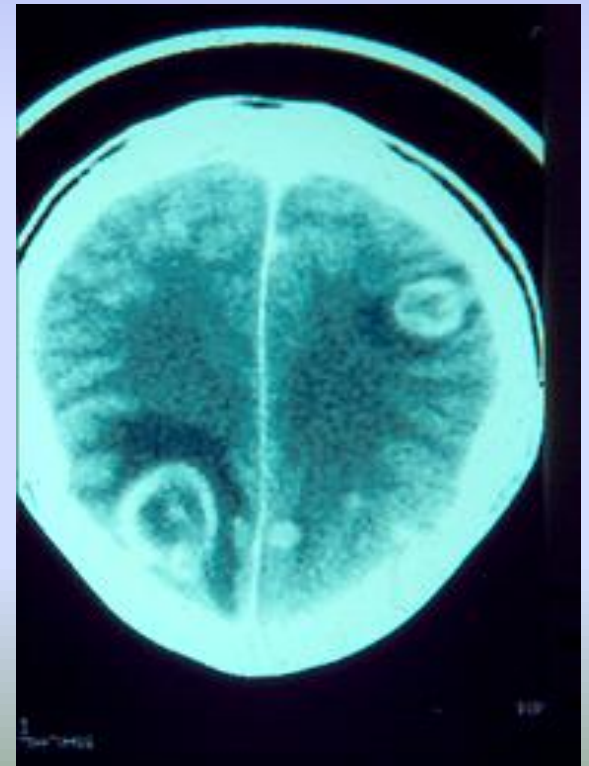


... in Italia

- **Casi sporadici segnalati nel 1982**
- **Circa 10 casi nel primo semestre del 1984**
- **maggio 1984 a Milano il primo caso di AIDS in TD: inizia l'epidemia ...**

Torino aprile 1984

- Primo caso di AIDS in un gay che aveva contratto l'infezione praticando turismo sessuale ai Caraibi
- Quadro clinico neurologico complesso con TAC encefalo di allora dubbia interpretazione



- 1982 primi casi di AIDS in Italia
- 1983 viene coniato il termine AIDS
- 1984 identificazione del deficit di linf CD4+





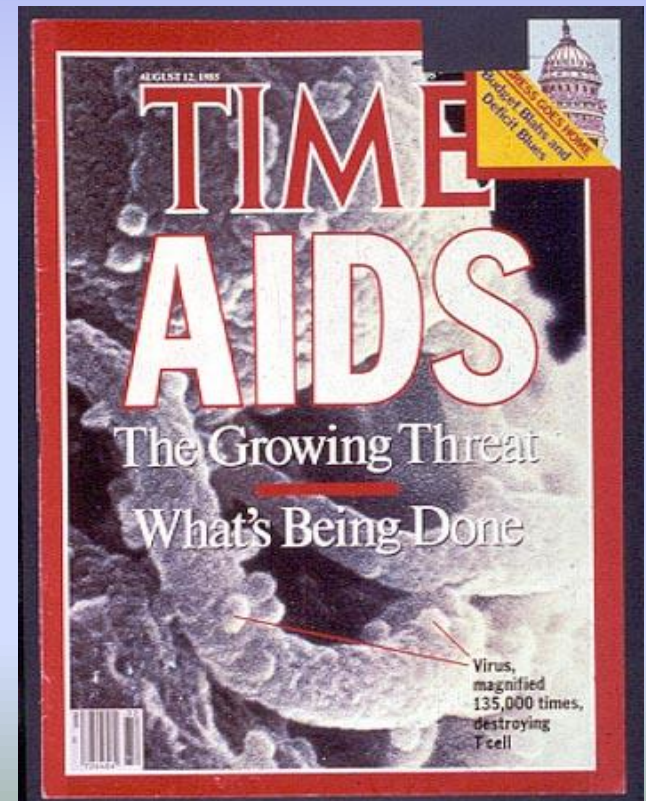
- **Fine anni '80**

diffusione della patologia in tutto il mondo.

⇒ **Enorme diffusione dell'epidemia nell'Africa sub-sahariana. Negli anni successivi..... prima causa di morte nei soggetti 25-29 aa.**

1985: here is the test...

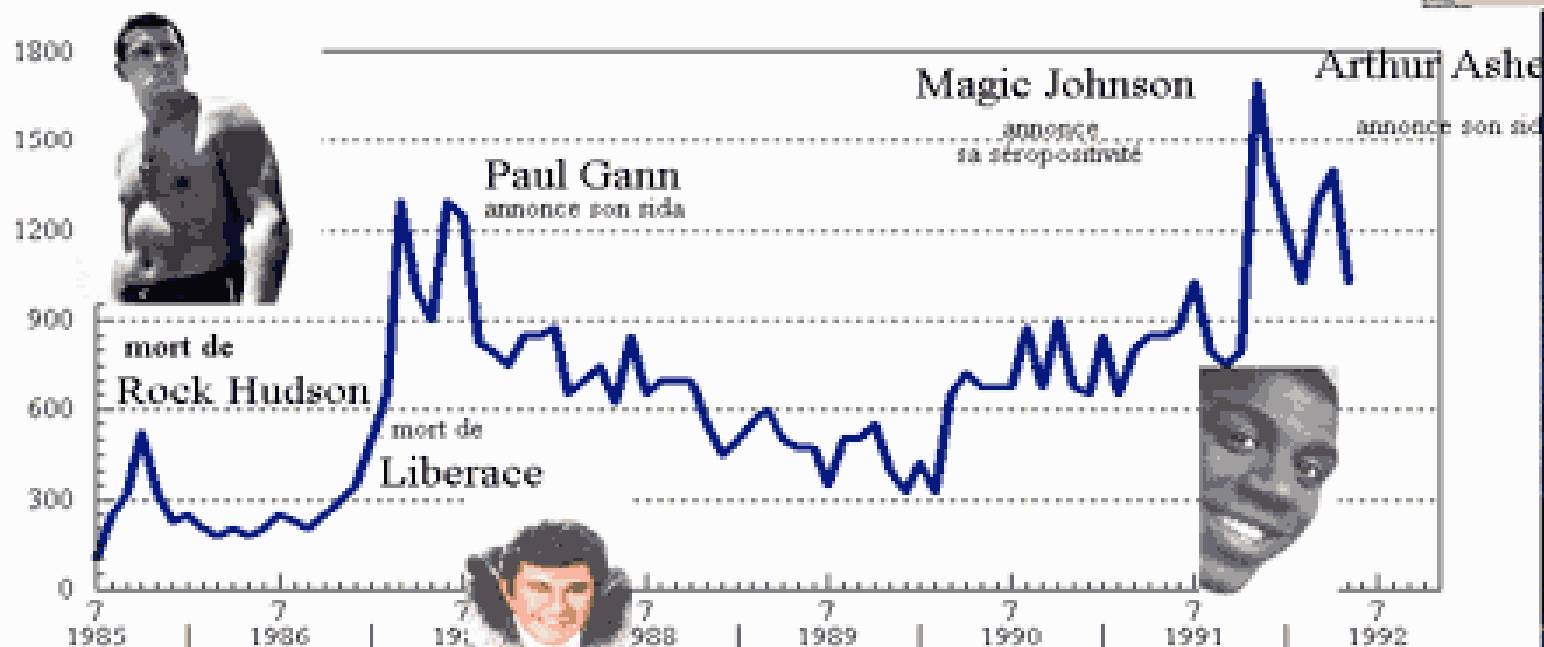
- FDA approved the first serologic test for HIV
- Rock Hudson died of AIDS
- LAV and HTLV-III → HIV-1
- Identified HIV-2



Impact on awareness and prevention by opinion leaders

Nombre de tests sérologiques VIH pratiqués

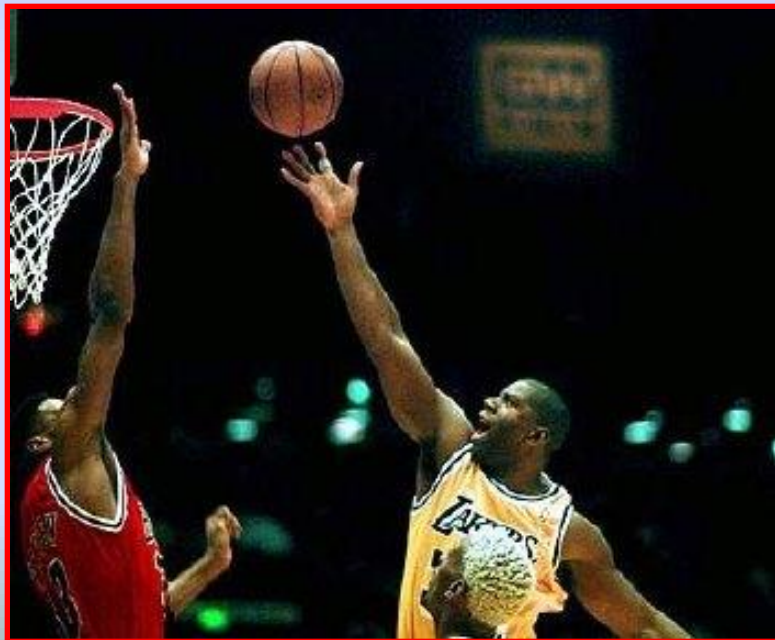
Comté d'Orange, Californie, de Juillet 1985 à Mai 1992



The New England Journal of Medicine

1991-92: “The outing...”

Magic Johnson and Arthur Ashe announced that they are HIV-positive. Ashe died the following year



March 19, 1987

- The FDA approved AZT



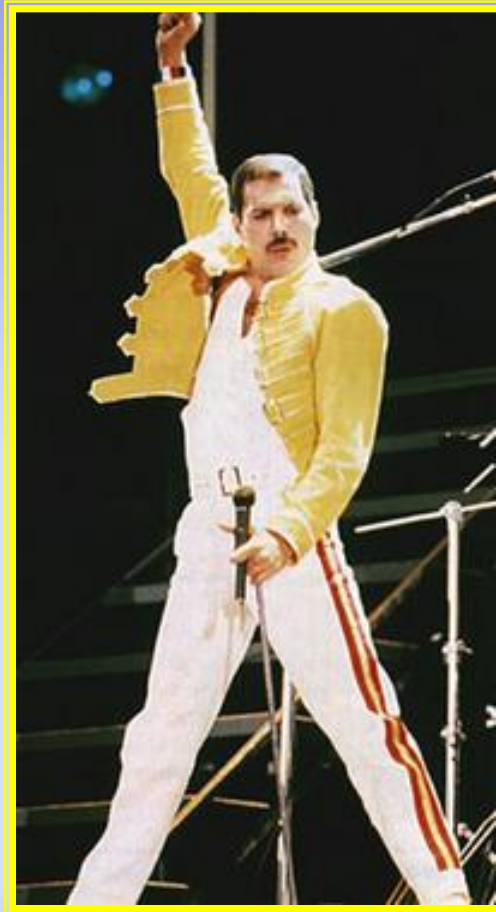
1500 mg
1200 mg
1000 mg

1989: “A bitter success...”

- The use of AZT was associated with a decrease in the rate of HIV progression and a median increase in CD4 counts of about 30/mm³, but it had no impact on survival

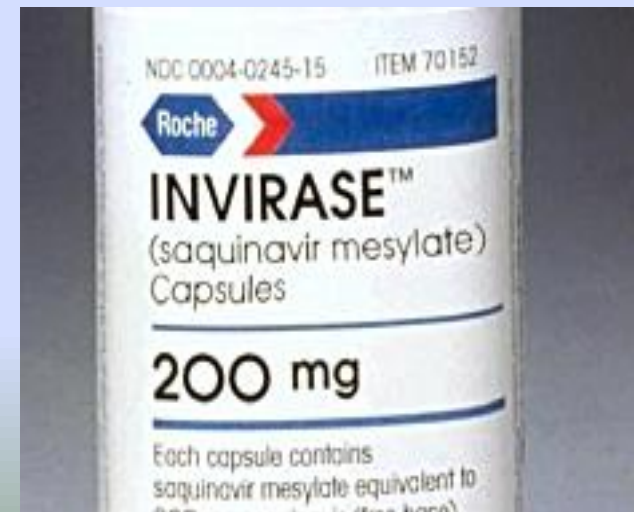
Volberding P, *et al. NEJM 1990; 322, 941-949*

Il 24 novembre 1991...



...a Torino ..a marzo 1993

- Trial clinico doppio cieco randomizzato con il primo inibitore della proteasi:
Saquinavir
- Il doppio cieco viene eliminato prima del previsto a causa dell'evidente efficacia clinica del braccio con Saquinavir rispetto al placebo



1995: “The lottery system...”

Alla luce della domanda sempre più pressante dei nuovi farmaci(IP), stante la scarsa capacità produttiva di allora, si giunge ad un vero e proprio sorteggio dei centri che potevano accedere alle terapie innovative



1996: “Annus mirabilis”

- The impact of HIV-RNA measurement on the natural history of HIV

Mellors J. Ann Intern Med 1997; 126:946



1996

Welcome to

haart

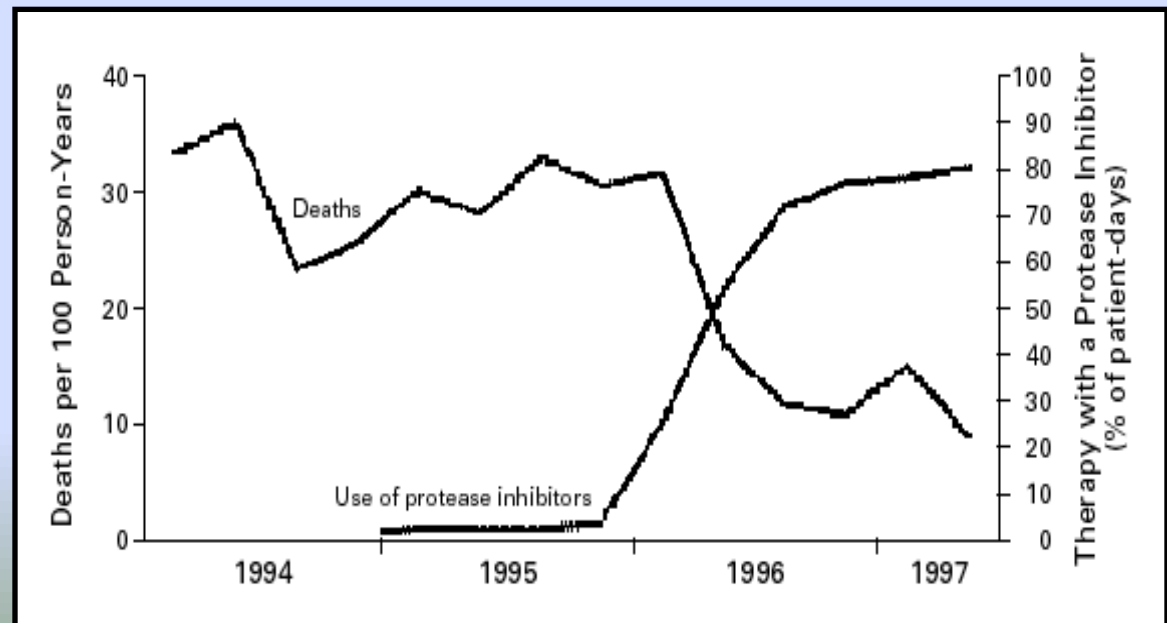


1997: “ The impact of HAART ”

60 to 80% of reduction in new AIDS-defining events, hospitalizations and death

Palella et al, NEJM 1998; 338:853

Mocroft A. et al, Lancet 1998; 352: 1725



- **Persone viventi con HIV**

34.000.000

- (Dic 2011)

- Bambini < 15 anni 3.400.000

- Decessi: 1.800.000 (250.000 bambini)



World Health
Organization

Persone viventi con HIV



14.000 NUOVE INFEZIONI AL GIORNO

–95% nei paesi in via di sviluppo

–70% in Africa

➤ 12.000 in soggetti di età compresa tra 15 e 49 anni

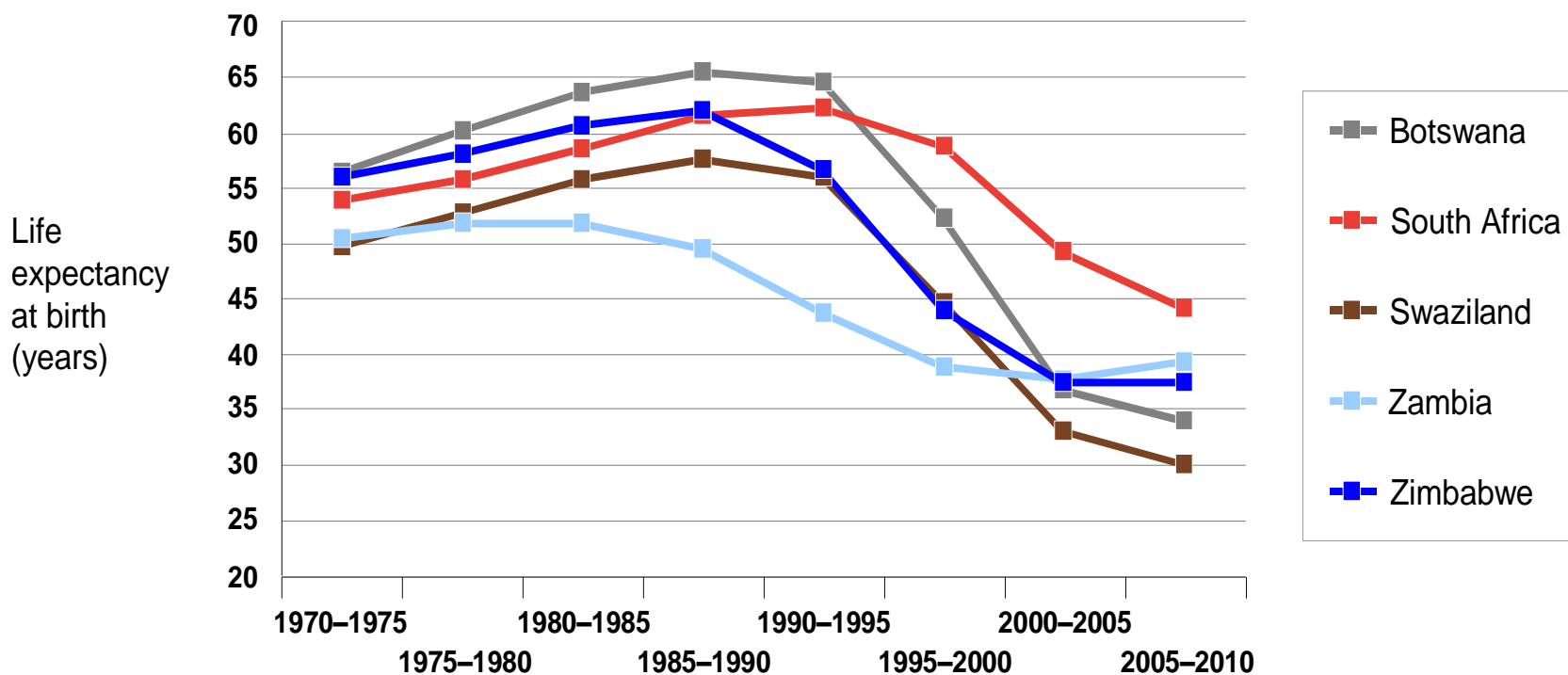
➤ 2.000 in bambini con età <15 anni

•90% in Africa

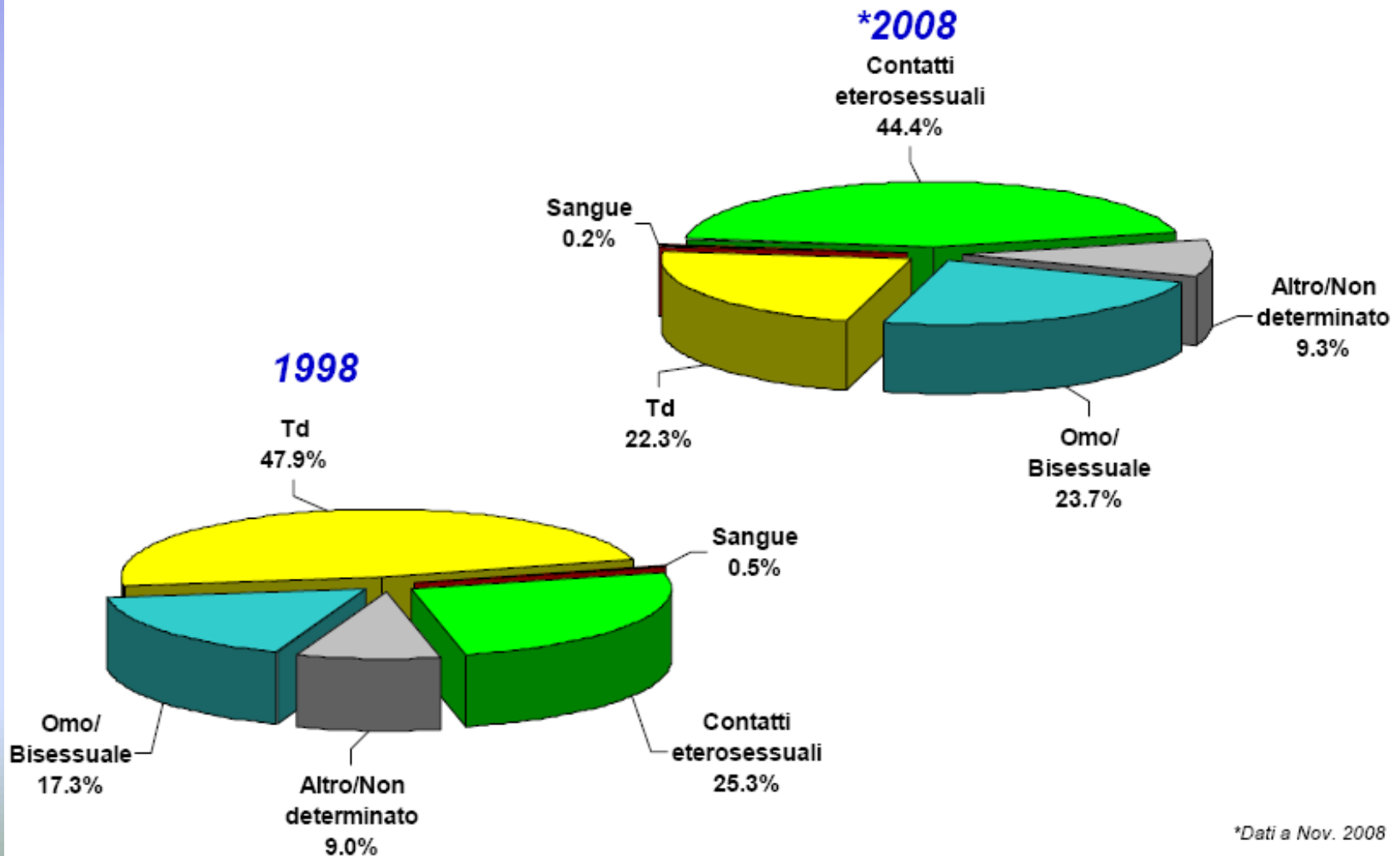


World Health
Organization

Impact of AIDS on life expectancy in five African countries, 1970–2010



Fattori di rischio



In Italia...



Epidemiologia HIV Italia

Nel 2010 sono stati diagnosticati 6 nuovi casi di HIV+ ogni 100.000 abitanti, ponendo l'Italia tra i pazienti ad incidenza medio-alta ((25% donne, 20% età >50 aa)

I dati disponibili indicano che nel 2009 sono presenti in Italia circa 170-180.000 persone viventi con infezione da HIV di cui circa 22.000 affette da AIDS

Il numero degli HIV viventi è in aumento per effetto delle terapie

La principale via di trasmissione è sessuale, che non è percepita come fattore di rischio tra persone in età matura

La trasmissione dell'infezione è in aumento tra gli eterosessuali;



Sono a rischio le donne in età riproduttiva e sessualmente attiva;



- La diminuzione di casi di AIDS non è attribuibile a una riduzione delle infezioni da HIV, ma **all'effetto delle terapie**
- Aumento della proporzione dei casi attribuibili alla **trasmissione sessuale**

L'infezione da HIV tra gli omosessuali sembra essere in aumento in particolare tra i giovanissimi;



La trasmissione dell'HIV tra i tossicodipendenti è in calo;



modulati in base alle caratteristiche delle persone a rischio a cui si rivolgono (donne, giovani, maschi che hanno rapporti sessuali con maschi).

In Piemonte:
nel 2011:
212 nuove diagnosi,
62 casi di AIDS



In Piemonte il tasso di
incidenza dell'infezione da
HIV ha un valore elevato;



Vi è un'alta percentuale di nuovi
casi che arrivano tardi alla
diagnosi;



Diagnosi tardiva

Definizione:

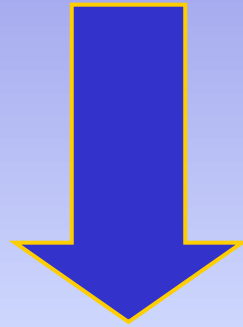
Diagnosi tardiva = diagnosi di infezione da HIV concomitante alla diagnosi di AIDS o valore dei CD4 ≤ 200 .

Come si trasmette
l'infezione da HIV+?

Vie di trasmissione

- **Sessuale**
 - Rapporti omosessuali
 - Rapporti eterosessuali
- **Parenterale** (modalità più efficace: fino al 100%)
 - Trasfusioni di sangue e emoderivati
 - Scambio di siringhe tra TD
- **Verticale**
 - Durante la gravidanza
 - Durante il parto
 - Durante l'allattamento

L'HIV è stato isolato da **sangue** e altri **liquidi biologici** (sperma, secrezioni cervicali, latte, LCR, liquido pleurico, saliva, urine e lacrime).



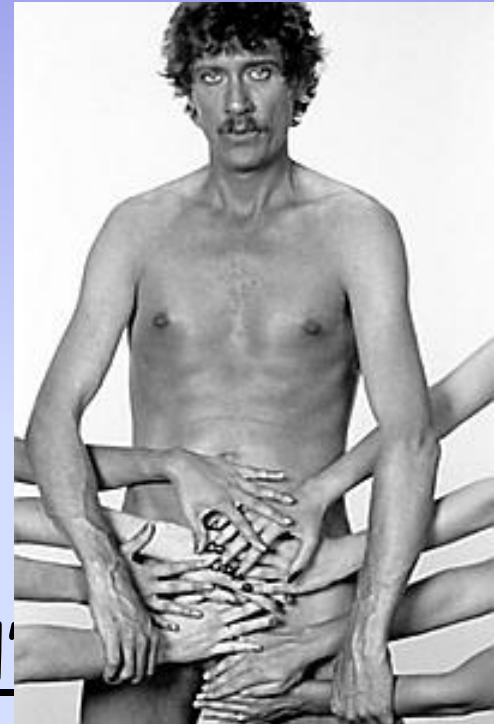
*Solo **SANGUE, SPERMA, SECREZIONI CERVICALI** e **LATTE** sono considerati epidemiologicamente responsabili della trasmissione*

Contagiosità dei liquidi biologici



TRASMISSIONE SESSUALE

- No. di partners
- Frequenza dei rapporti
- Fattori di rischio del partner
- Integrità delle mucose, MST
- Uso di barriere in grado di bloccare l'
- Infettività del partner

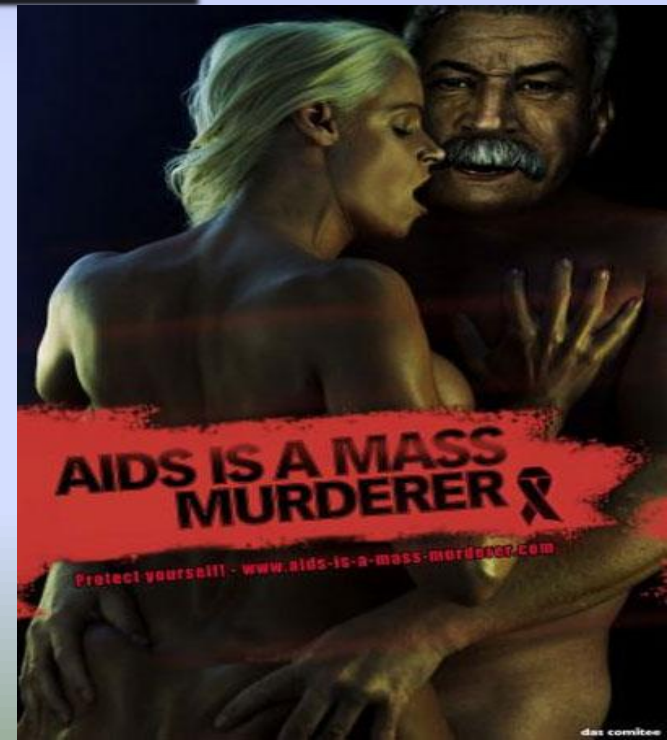
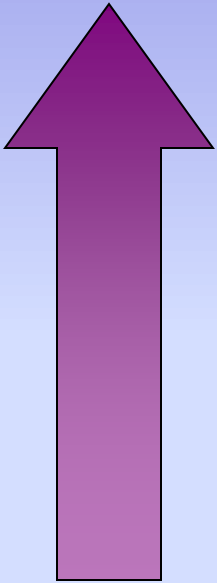


Tipo di attività sessuale

Rapporto anale non protetto

Rapporto genitale non protetto

Rapporto oro-genitale non
protetto



Fattori implicati nella trasmissione sessuale di HIV

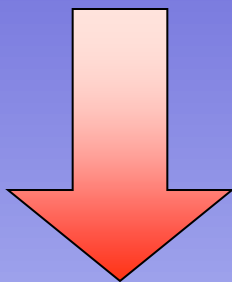
1. Fattori comportamentali
2. Tipo di attività sessuale
3. Concomitante presenza di MST
4. Fattori legati al singolo individuo
5. Fattori legati al virus



1. Fattori comportamentali

- Numero di partner diversi
- Rapporti con persone ad alto rischio (prostitute, TD)
- **Utilizzo del *profilattico***
- Condizioni psichiche
- (es. utilizzo di sostanze che compromettono
- la capacità di giudizio)





Questi fattori però non possono essere conosciuti a priori, per cui bisogna sempre considerare che può bastare anche un solo rapporto per contrarre l'infezione.

Le infezioni a trasmissione sessuale possono costituire dei fattori di incremento del rischio per il contagio

Sono cofattori che possono favorire l'acquisizione o la trasmissione del virus. Le IST soprattutto quelle che determinano ulcerazione dei genitali (herpes, lue, ulcera molle) aumentano la suscettibilità all'infezione. Il profilattico è efficace contrastare non solo l'HIV ma la maggior parte delle MST





Trasmissione sessuale

2. Attività sessuale

⇒ La modalità di contagio prevalente nel mondo è la via sessuale



Coppie con
uomo HIV+



19% di contagio
della partner sana



Coppie con
donna HIV+



2,4% di contagio
del partner sano



Sangue ed emoderivati



Trasmissione parenterale - tossicodipendenza

- Contaminazione con sangue infetto di aghi e altri oggetti utilizzati per la preparazione delle sostanze stupefacenti (cucchiai, filtri, ecc...):
- Qualsiasi oggetto che superi l'integrità della barriera cutanea può trasmettere infezioni quali l'HIV ed i virus dell'epatite, per cui le pratiche come tatuaggi e body piercing, devono sempre essere eseguite con strumenti adeguatamente sterilizzati.

Trasmissione parenterale - trasfusioni

- Trasfusione di sangue infetto o di emopreparati da sangue di una persona infetta:
 - Nel **1982** circa l'**1%** delle unità di sangue trasfuse a San Francisco erano contaminate dall'**HIV**.
 - Nel **1999** la **CRI** riporta un rischio di **1 su 1.200.000**



Trasmissione verticale

- Durante la gravidanza attraverso la placenta (20-40%)
- Durante il parto (40-70%)
- Tramite l'allattamento (15-20%)
- Il rischio di trasmissione dell'infezione varia in base a numerosi fattori:
 - condizioni cliniche generali
 - livello di viremia
 - numero di CD4+
 - concomitante presenza di altre MST

Trasmissione parenterale - puntura accidentale

- In caso di ferita accidentale con materiale contaminato, sono importanti vari fattori:
 - *Carica virale;*
 - *Tipo di strumento (es. ago cavo più pericoloso dell'ago pieno);*
 - *Durata del contatto e profondità della lesione;*
 - *Lesioni preesistenti dell'operatore.*
- *Rischio di contrarre l'infezione: 0,2-0,3%.*

NON costituiscono modalità di trasmissione:

- Comuni contatti sociali
- Bacio semplice. L'unico ipotetico rischio è riferito al bacio profondo in presenza di lesioni sanguinanti del cavo orale.
- Colpi di tosse e starnuti
- Oggetti casalinghi (stoviglie, asciugamani, lenzuola...)
- Piscine, palestre e bagni comuni. Il cloro uccide l'HIV, e la diluizione rende estremamente bassa la concentrazione del virus.
- Animali (il virus colpisce solo la specie umana) e **zanzare** (l'HIV non è in grado di sopravvivere all'interno dell'insetto, inoltre la zanzare succhia il sangue, non lo inietta.)

Dove sta il virus ?



Dove sta il virus ?



Sperma



Muco vaginale

Dove sta il virus ?



Sangue mestruale



Latte materno

Profilassi: trasmissione sessuale

- Uso del profilattico!
- Esecuzione del test
- per HIV



Il preservativo



Questo sconosciuto ?!?!

Life Saver



*International AIDS Day
December 1*

Che cosa significa essere sieropositivo per HIV+?

Presenza nel sangue di anticorpi anti-HIV
(rilevabili con test specifico)

Che cos'è il periodo finestra?

È il tempo che intercorre dal momento del contagio alla comparsa degli anticorpi nel sangue

Cosa fare?

Test anti-HIV: positivo

**È importante una volta posta la diagnosi
infezione da HIV farsi seguire da un centro
specialistico di Malattie Infettive**

- **Valutare lo stato di infezione (profilo immunovirologico)**
- **Identificare eventuali co-infezioni ed eventualmente trattarle**
- **Diagnosticare e trattare le eventuali MST**
- **Intervenire sui fattori di rischio**
- **Esaminare lo stile di vita**
- **Pianificare il follow up**

Quali sono i markers dell'infezione da HIV?

- Marker di progressione
 - Viremia plasmatica (copie HIV/ml di plasma)
- Marker immunologico di stato
 - Numero assoluto dei CD4+ (cell/ μ l)

Storia naturale

Si riconoscono 2 fasi

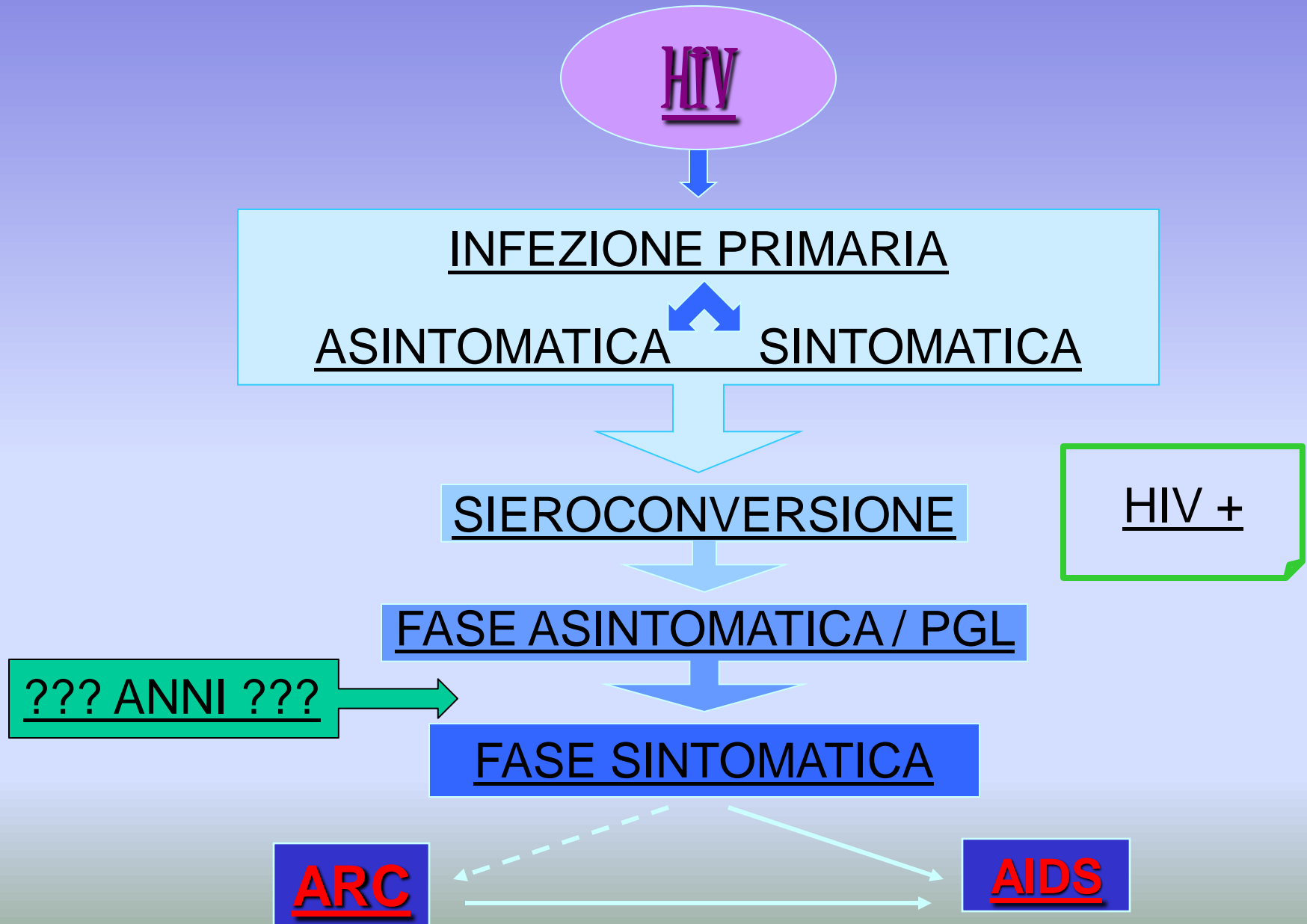
- **Era pre-HAART**
- **HAART (1996)**

Infezione primaria

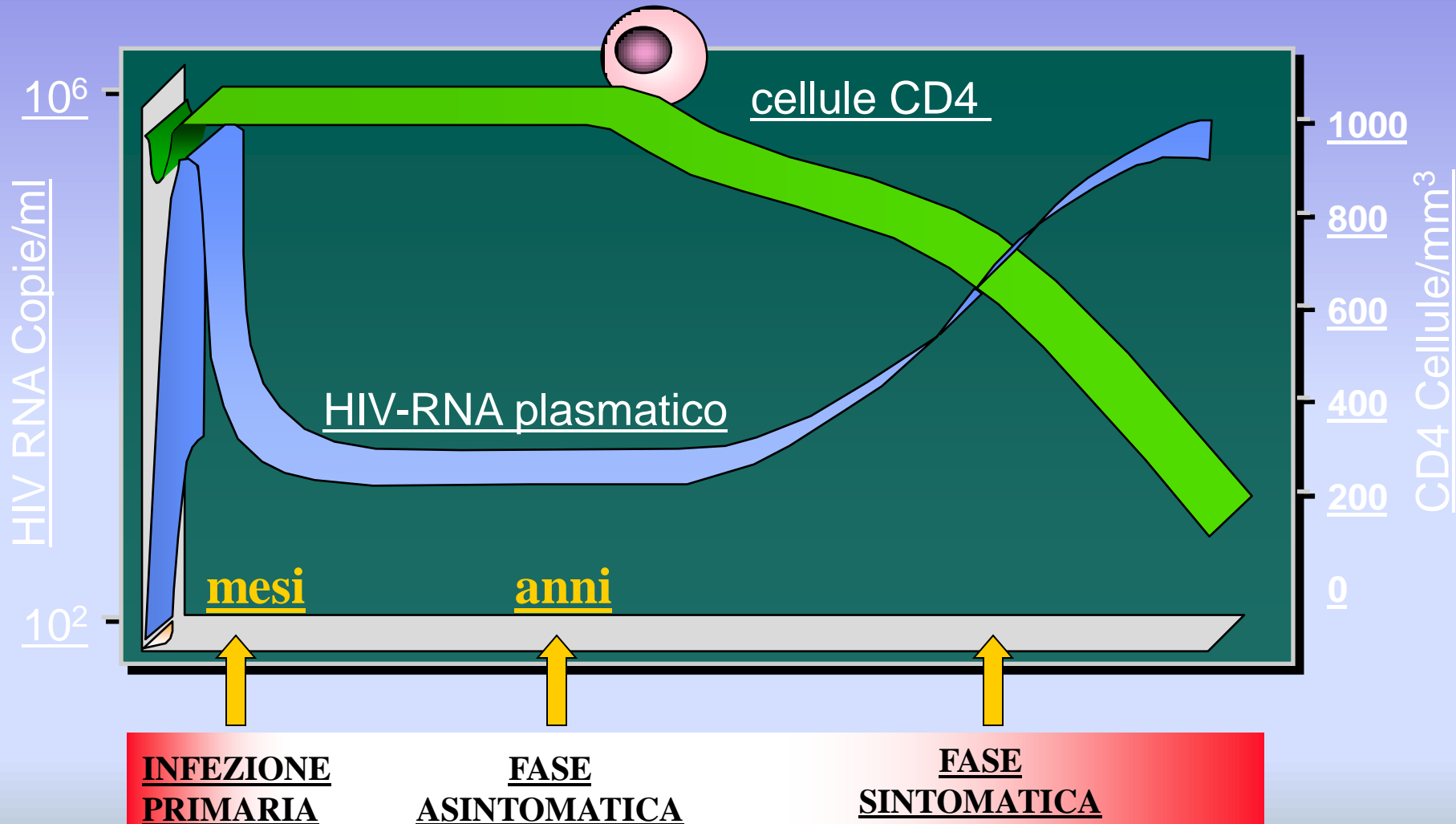
ASINTOMATICA

SINTOMATICA

Storia naturale dell'infezione da HIV



Andamento viremico e risposta immunitaria



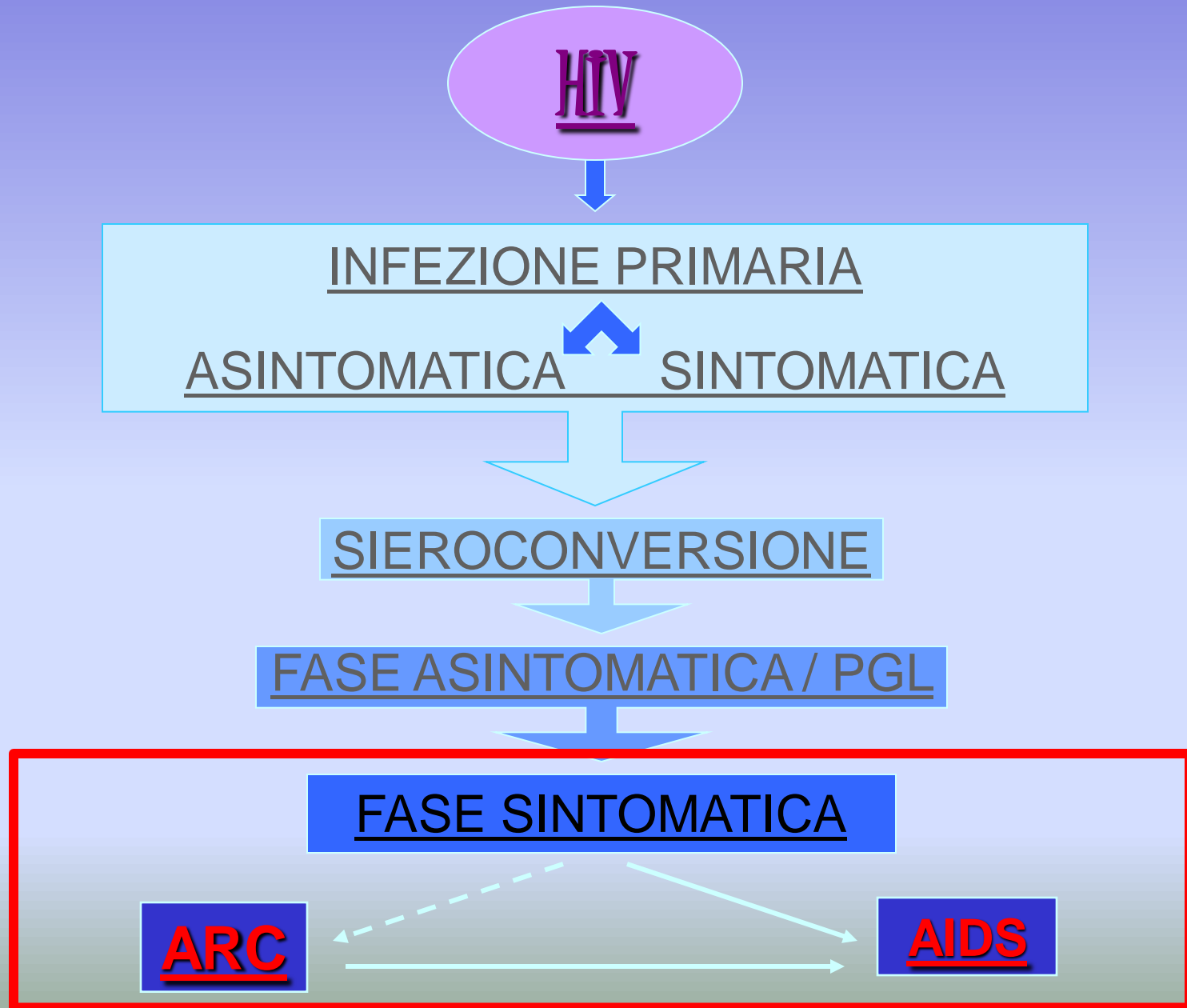
Fase asintomatica

- **La replicazione virale si stabilizza ad un set-point specifico per ciascun paziente con equilibrio tra produzione e clearance di una grande quantità di virioni**
- **La viremia plasmatica correla con la velocità di progressione dell'infezione**

Infezione acuta

- **2-4 settimane dopo il contagio e coincide con una rapida replicazione virale ed un declino rapido delle difese immunitarie**
- **Segni e sintomi aspecifici simili alle infezioni virali benigne**
 - febbre
 - linfadenopatia
 - mal di gola
 - arrossamento della cute

Storia naturale dell'infezione da HIV



Linfoadenopatia persistente generalizzata (PGL)

- **Tumefazioni linfonodi ($\varnothing > 1\text{cm}$) in 2 o più sedi extra-inguinali non contigue**

AIDS RELATED COMPLEX (ARC)

Malattia costituzionale

Febbre intermittente o continua	> 1 mese
Diarrea cronica	> 1 mese
Calo ponderale	> 10 % peso corporeo

Piastrinopenia

AIDS RELATED COMPLEX (ARC)

Infezioni opportunistiche minori

Candidosi orale Cheilite angolare
 C. atrofica o eritematosa
 C. pseudomembranosa

Leucoplachia villosa

Herpes zoster multimetamerico

Batteriemia da Salmonella

Dermatite seborroica

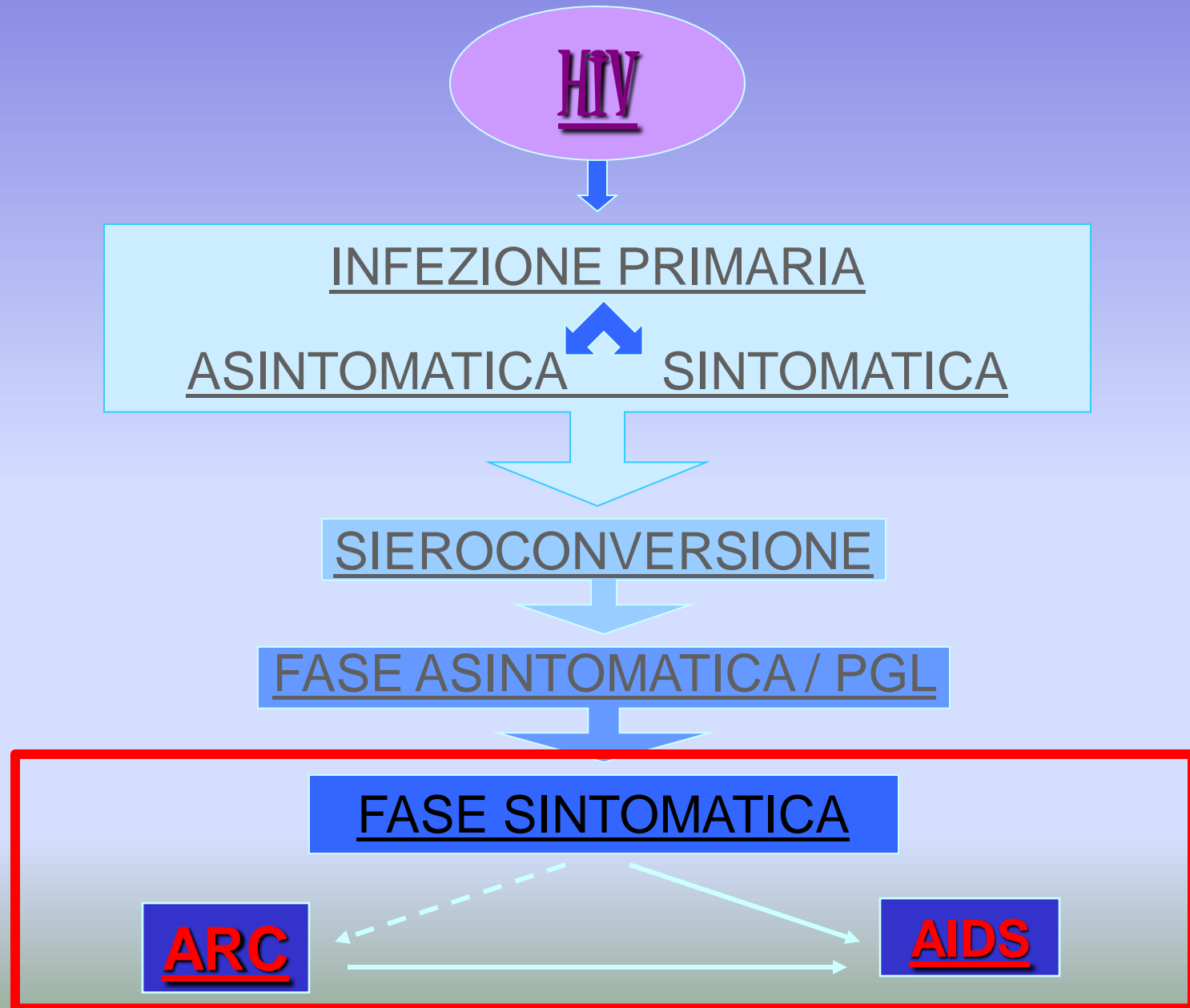
Condilomatosi

Mollusco contagioso

Follicolite eosinofila

Verruche volgari multiple

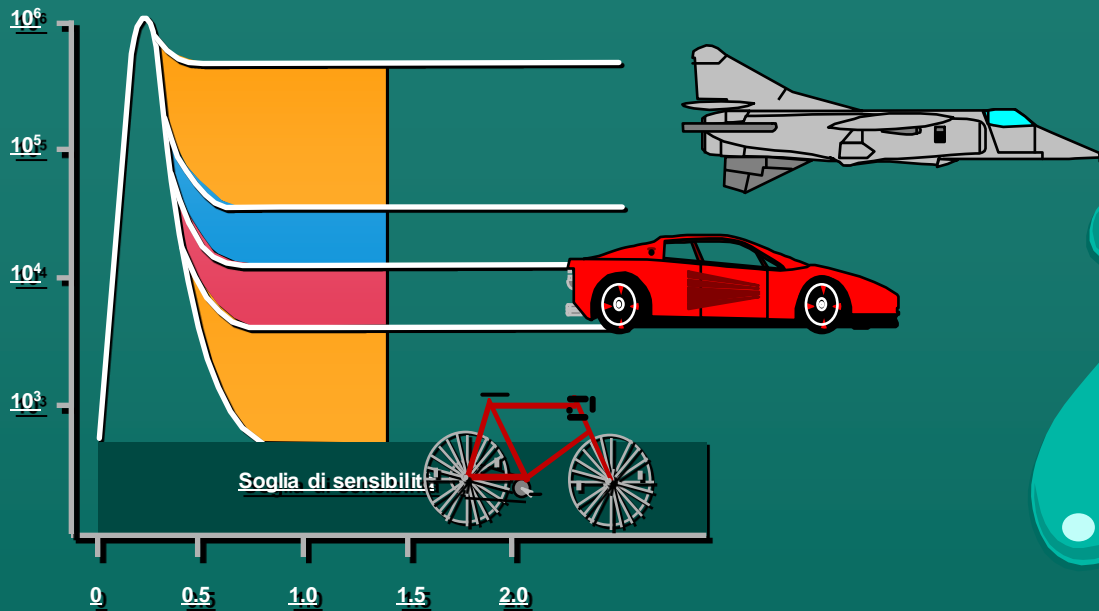
Storia naturale dell'infezione da HIV



Che cos'è L'AIDS?

Fase sintomatica dell'infezione da HIV durante la quale, a seguito di una progressiva immunodepressione causata dal virus, si manifestano infezioni opportunistiche e/o tumori

Fattori di rischio: viremia plasmatica e progressione



AIDS

Lo sviluppo dell' AIDS

Carica virale = Velocità del treno

CD4+ = Distanza dal baratro

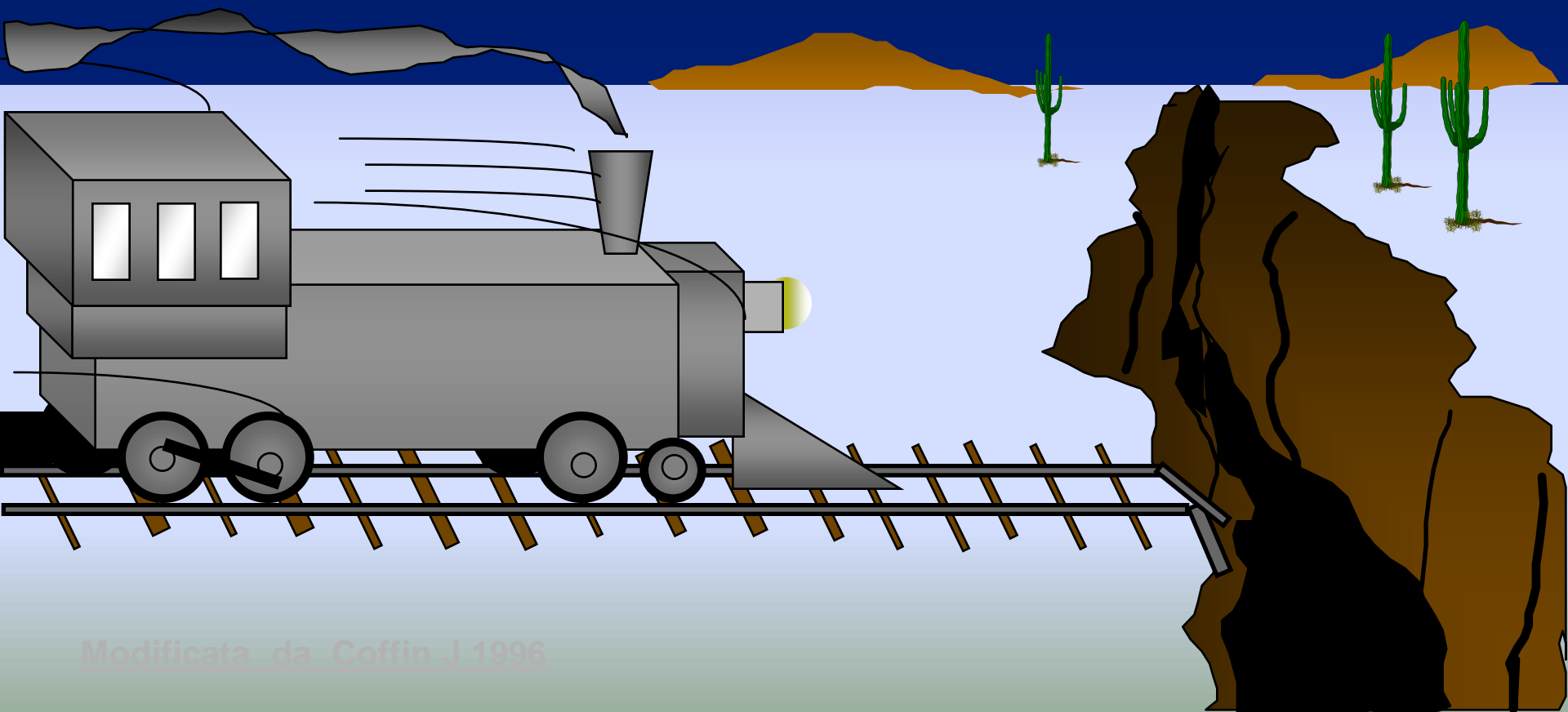


Table 5. List of Conditions in the 1993 AIDS Surveillance Case Definition Issued by the Centers for Disease Control and Prevention

1. CD4 T-cell count < 200/ cubic mm.
 2. Opportunistic Infection :
 - Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs
 - Candidiasis, esophageal
 - Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
 - Cryptococcosis, extrapulmonary
 - Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1 month duration)
 - Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
 - Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
 - Herpes simplex: chronic ulcer(s) (>1 month duration); or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis
 - Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
 - Isosporiasis, chronic intestinal (>1 month duration)
 - Mycobacterium avium complex or M. kansasii, disseminated or extrapulmonary
 - Mycobacterium tuberculosis, any site
 - Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
 - Pneumocystis carinii pneumonia
 - Pneumonia, recurrent
 - Salmonella septicemia, recurrent
 - Toxoplasmosis of brain
 3. Neoplastic disease :
 - Cervical carcinoma, invasive
 - Kaposi's sarcoma
 - Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)
 - Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
 - Lymphoma, primary in brain
 4. HIV encephalopathy (AIDS dementia complex)
 5. Wasting syndrome due to HIV
 6. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
-

CD4+ / μ L

COMPETENZA
IMMUNITARIA

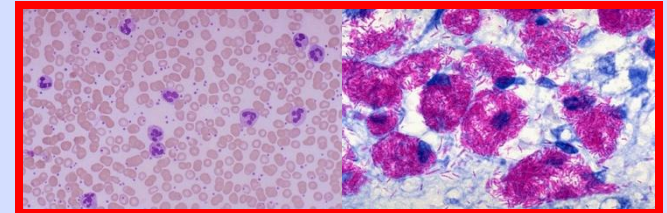
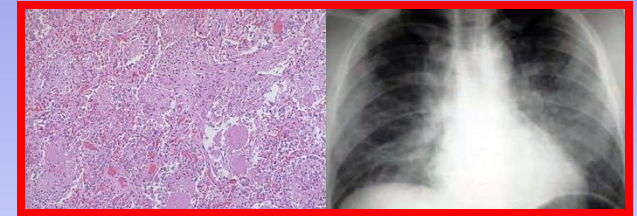
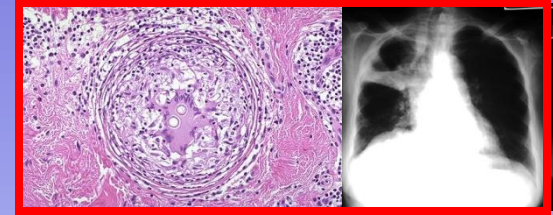
L'Evoluzione dell'Infezione da HIV in Assenza di Terapia

FASE
ASINTOMATICA

200 / μ L

AIDS

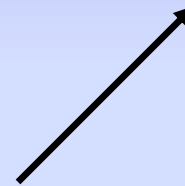
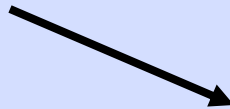
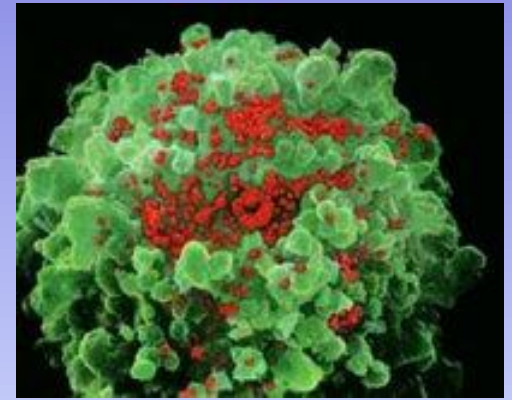
TEMPO (ANNI)



Che cos'è L'HAART?

(High active Antiretroviral Therapy)

cocktail



HAART

Obiettivo:

Soppressione della carica virale

Ripristino dello stato immunologico

Miglioramento della qualità della vita

Riduzione della morbidità e mortalità correlate all'infezione da HIV

Obiettivo della terapia antiretrovirale

- Soppressione della viremia:
 - massima (<20 copie HIV RNA/ml)
 - stabile
 - minimi effetti collaterali
- Ristabilire e/o conservare la **risposta immune**
- Ridurre il rischio di comparsa di **resistenze**
- Ridurre il rischio della **trasmissione** virale
- Garantire una buona **qualità di vita** e prolungare la sopravvivenza

**Guidelines for the use of
Antiretroviral agent in HIV-
infected adults and adolescents
DHHS**

Elaborate dal Panel of Clinical
Practics for Treatment of HIV
infection

Istituito dal Department of Health
and Human Services (DHHS)

- **Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1**
- *Luglio 2012*
- Su mandato del Ministro della Salute
- Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
- Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS



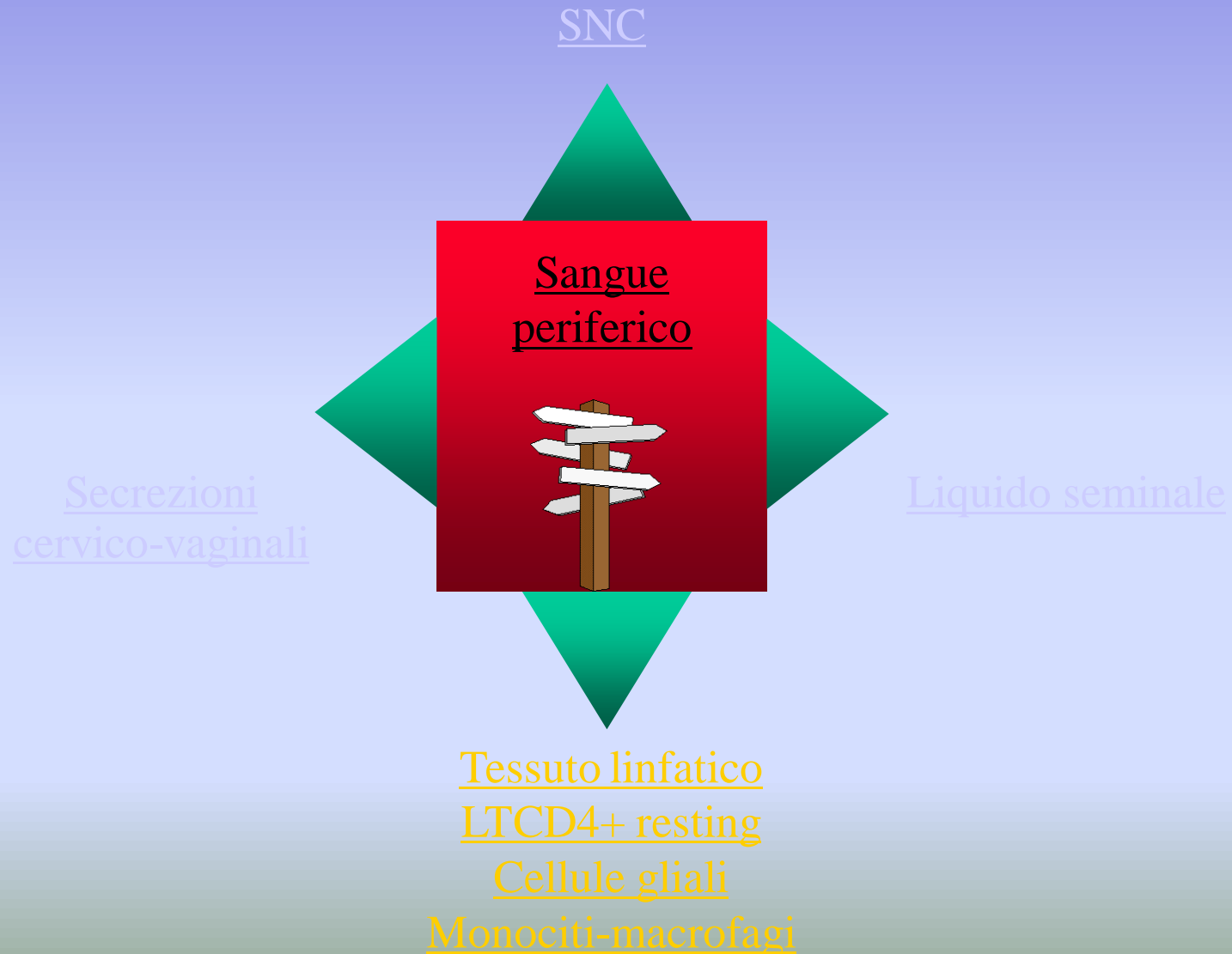
Linee Guida DHHS

- Quando e come iniziare?
- Come continuare?
- Quando cambiare?
- Come gestire il fallimento?

Quando trattare indicazioni di terapia

- E' raccomandata per tutti i pz con AIDS o sintomi severi da HIV, indipendentemente dalla conta dei CD4
- E' raccomandata per tutti i pz asintomatici con $CD4 < 200$ /ul
- E' proposta a pz asintomatici con CD4 tra 200 e 350 /ul (qualunque HIV-RNA)
- Pz asintomatici con $CD4 < 500$ ed $HIV-RNA > 100.000$ si può considerare di iniziare il trattamento
- Pz asintomatico con $CD4 > 500$ /ul ed $HIV-RNA < 100.000$ si rimanda il trattamento

Serbatoi anatomici: la compartimentalizzazione dell'HIV



- La diminuzione di casi di AIDS non è attribuibile a una riduzione delle infezioni da HIV, ma all'effetto delle terapie
- Aumento della proporzione dei casi attribuibili alla trasmissione sessuale

Terapia antiretrovirale



morbilità-mortalità, ma...

- Non possibilità di eradicazione
- Non possibilità di ridurre la potenza del trattamento

TRATTAMENTO LONG-TERM

Aderenza



Tollerabilità

Il medico come sceglie la terapia...?

CARATTERISTICHE
FARMACO

CARATTERISTICHE
PAZIENTE

Goals della terapia antiretrovirale

Efficacia

- Massima/durevole soppressione della viremia

Tollerabilità

- Minimo impatto sulla normale attività giornaliera

Sicurezza

- "*Do no harm*": garantire un regime sicuro

"*Salvageability*"

- Preservare le future opzioni terapeutiche

Attualmente l'infezione da HIV-AIDS è guaribile ?

E' curabile.

L'obbiettivo attuale non è l'eradicazione del virus ma il raggiungimento di una condizione di cronicità asintomatica dell'infezione che si ottiene attraverso un itinerario terapeutico di durata indefinita "long life"

COSA E' CAMBIATO?

La consapevolezza che la
malattia è cronica e la
terapia per tutta la vita

Anche gli strumenti e gli obiettivi della ricerca sono cambiati



**Esiste il farmaco
perfetto?**

NO

**Ma esiste la migliore terapia
per ogni specifica persona**

MA

Il paziente non è un
contenitore passivo di
farmaci

Paziente

- Effetti collaterali a breve e a lungo termine...
- Qualità della vita
- Rischio ↑↑ per alcune malattie, come ad esempio quelle cardiovascolari, rispetto alle persone senza infezioni

Regole fondamentali



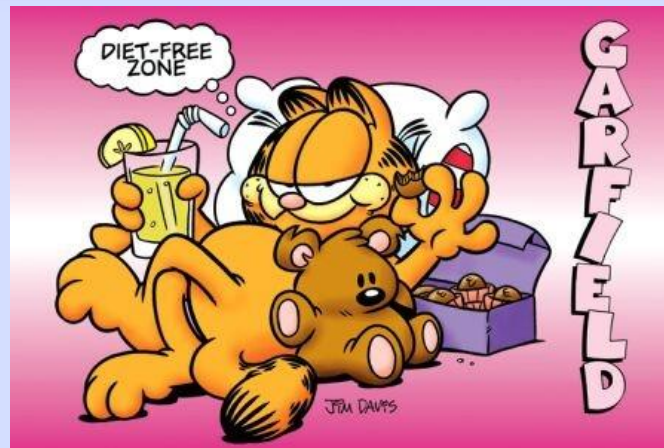
Limitare il fumo...

aderenza

Seguire un'alimentazione sana ed equilibrata



Fare attività fisica



Evitare il fai da te (parlarne con il personale competente)

Rapporto medico-paziente

Conclusioni

Le opzioni terapeutiche sono molte, i farmaci “vecchi” continuano a dimostrare buona tollerabilità ed efficacia .

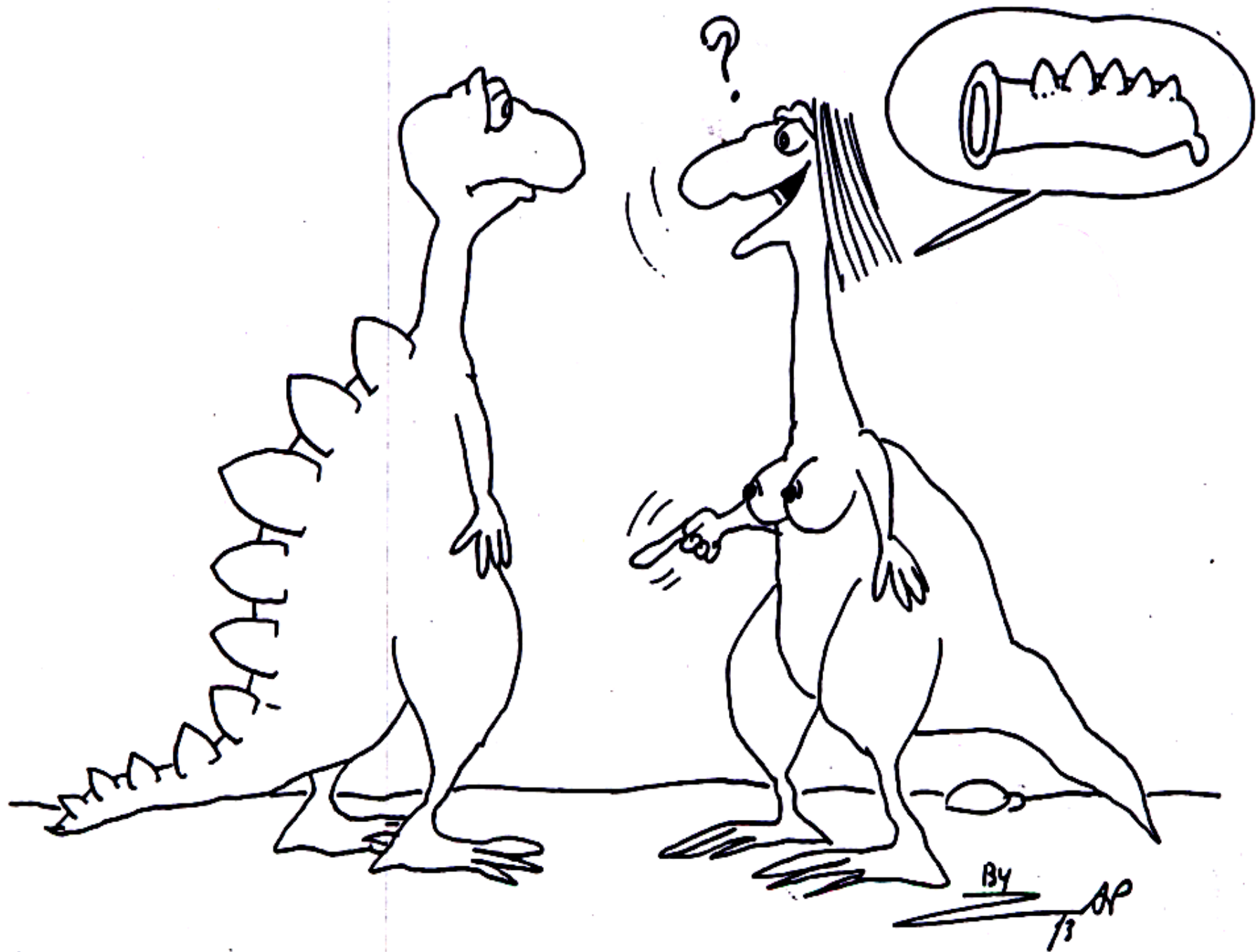
La ricerca continua, anche all’Amedeo di Savoia, per creare nuove opzioni terapeutiche nel caso di fallimento o intolleranza alle terapie già “rodate”

Si è imparato ad usare meglio i farmaci, dall’inizio

Ora si pensa alla terza età e a come arrivare nelle migliori condizioni

... a proposito!!!

- Monica sta bene assume la terapia con efficacia
- Lei e Davide si sono sposati e
- ... nel 2012 hanno avuto un bambino, Filippo, sano e sieronegativo



THE POWER
OF LOVE
STOP AIDS

1° dicembre

giornata mondiale per la lotta contro l'AIDS



In una storia d'amore la tua storia ti accompagna sempre.

Tieni fuori l'AIDS

- ✓ USA IL PRESERVATIVO
- ✓ SE HAI AVUTO RAPPORTI NON PROTETTI FAI IL TEST HIV