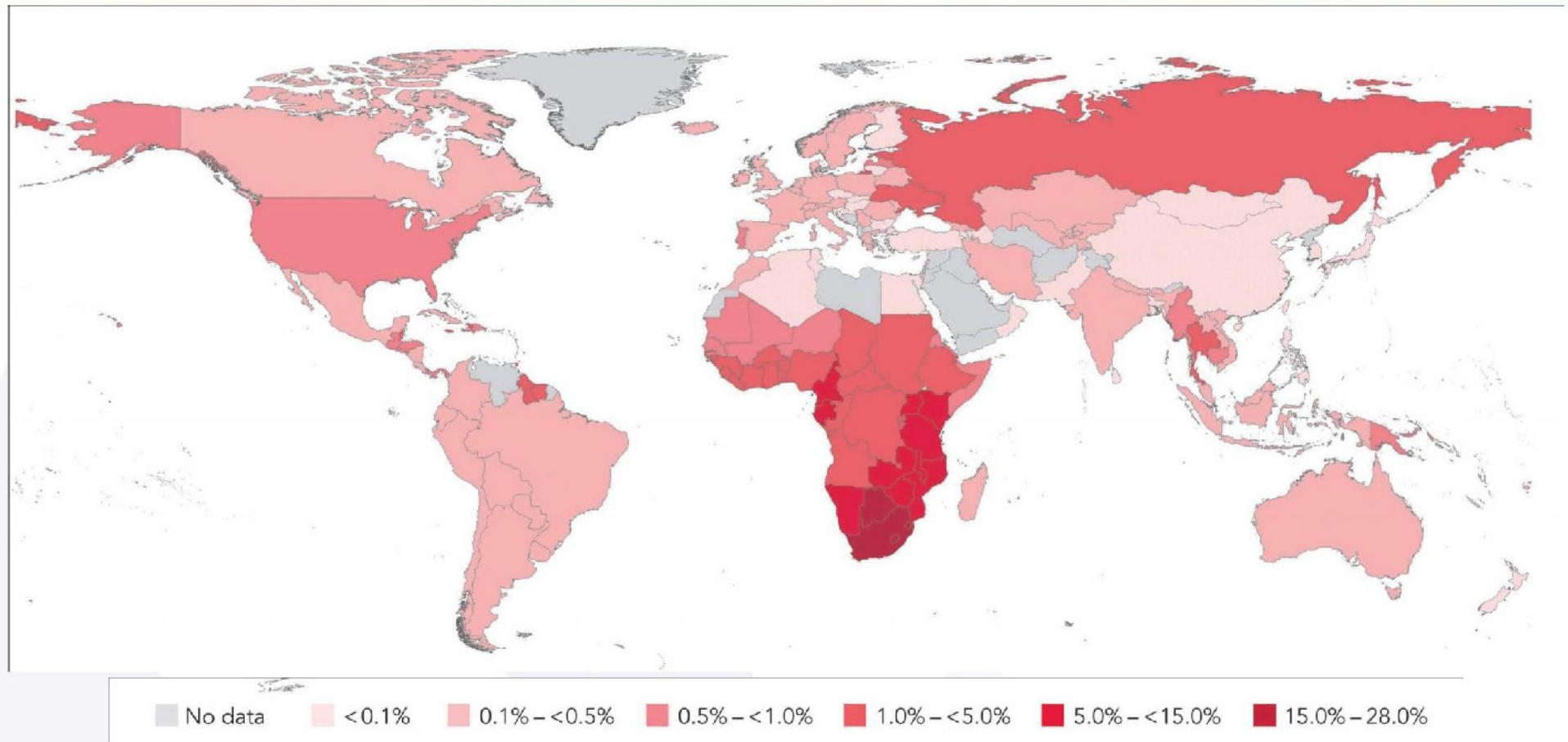


HIV λοίμωξη και AIDS

Μήνα Ψυχογυιού
Λέκτορας Παθολογίας Λοιμώξεων,
Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής

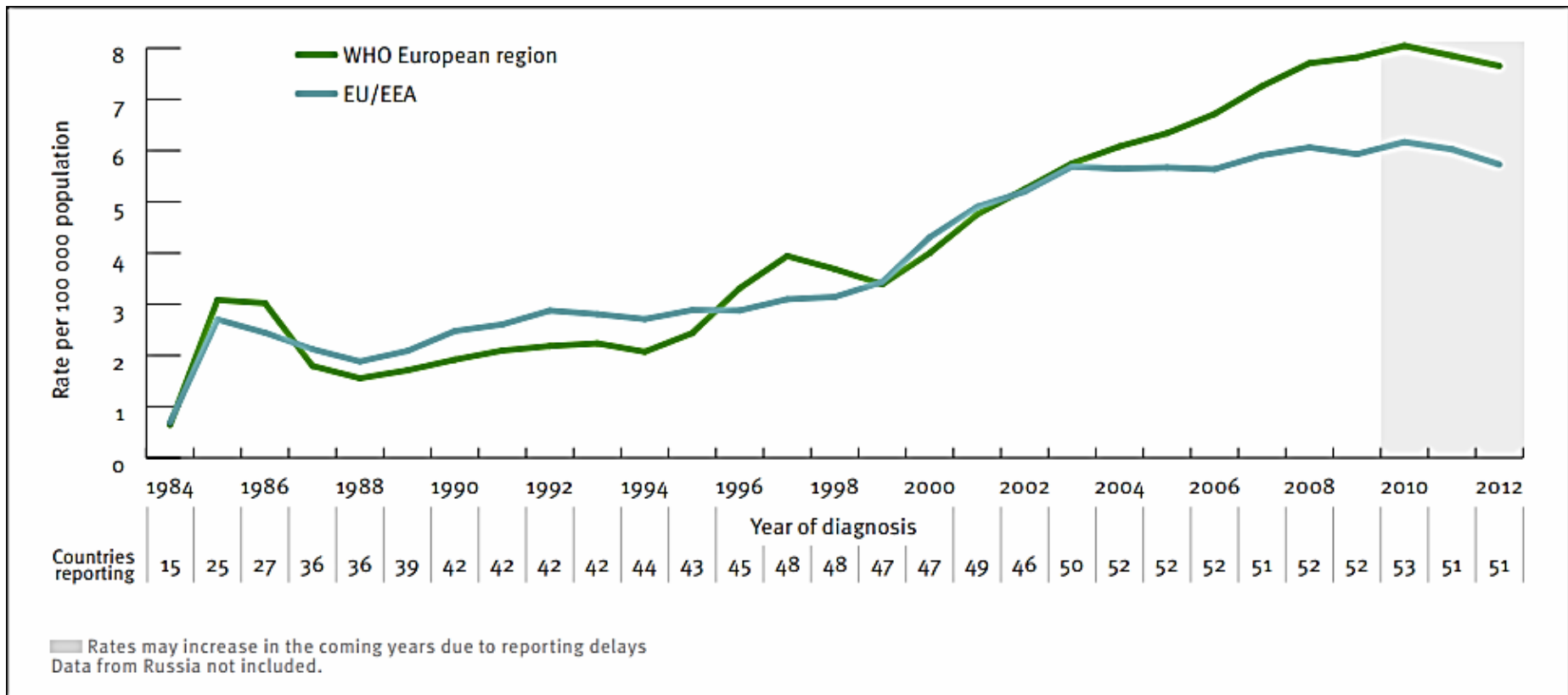
A global view of HIV infection



>33 million HIV-infected worldwide
>5 million currently on ARV therapy

HIV diagnoses reported by year of diagnosis in the EU/EEA and WHO European regions, 1984–2012

Rate of reported HIV diagnoses per 100,000 population, by year of diagnosis, in the EU/EEA and the WHO European region, 1984–2012



Top 6 EU countries by HIV diagnosis rate

Country	2006	2012
Estonia	49.7	23.5
Latvia	13.0	16.6
Belgium	9.7	11.1
UK	12.5	10.3
Luxembourg	10.9	10.3
Greece	4.5	9.4
EU/EEA average	6.4	5.8

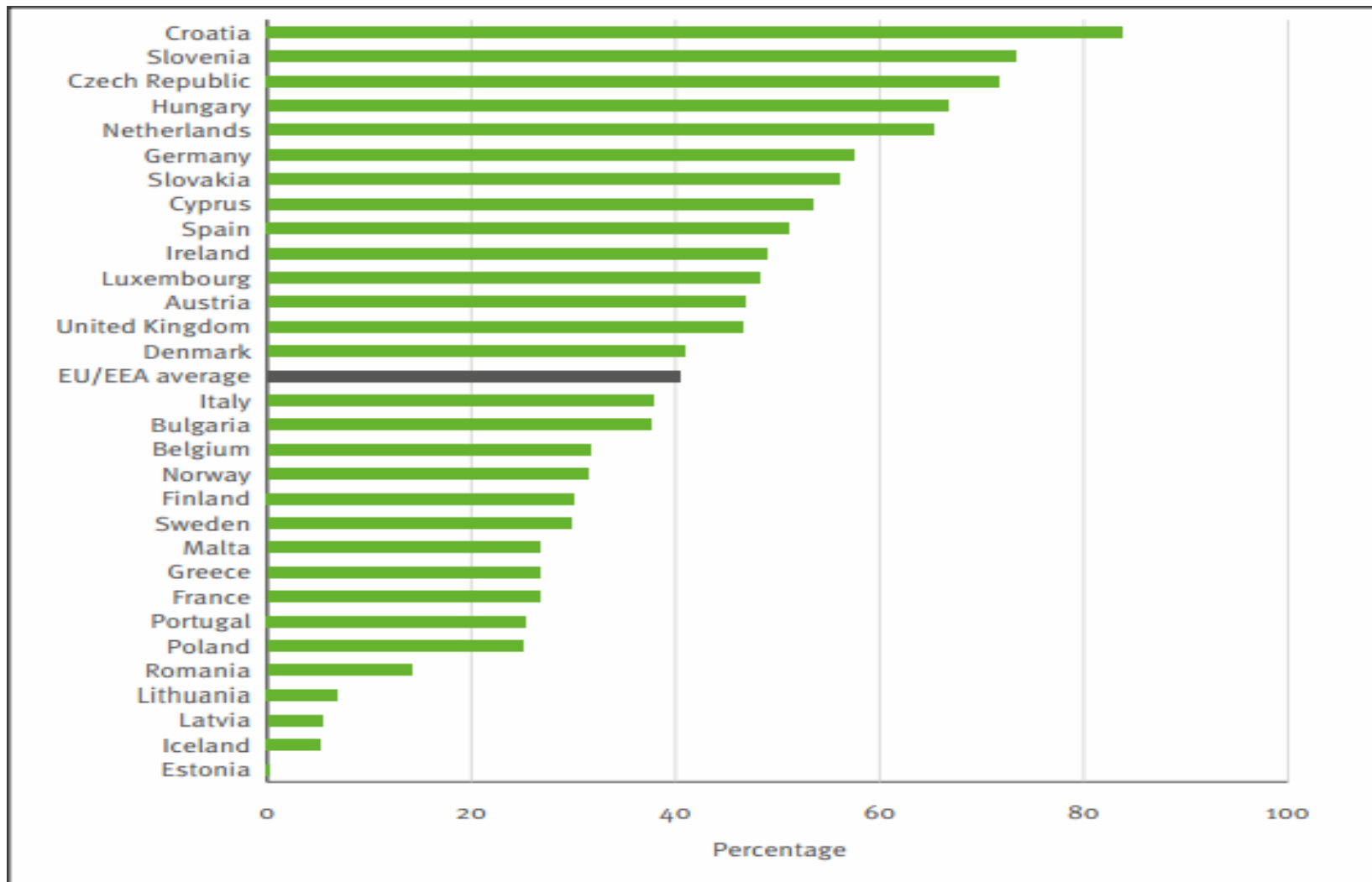
Rate per 100,000 population

- 29,381 HIV diagnoses were reported by EU/EEA countries, resulting in a rate of 5.8 per 100,000 population

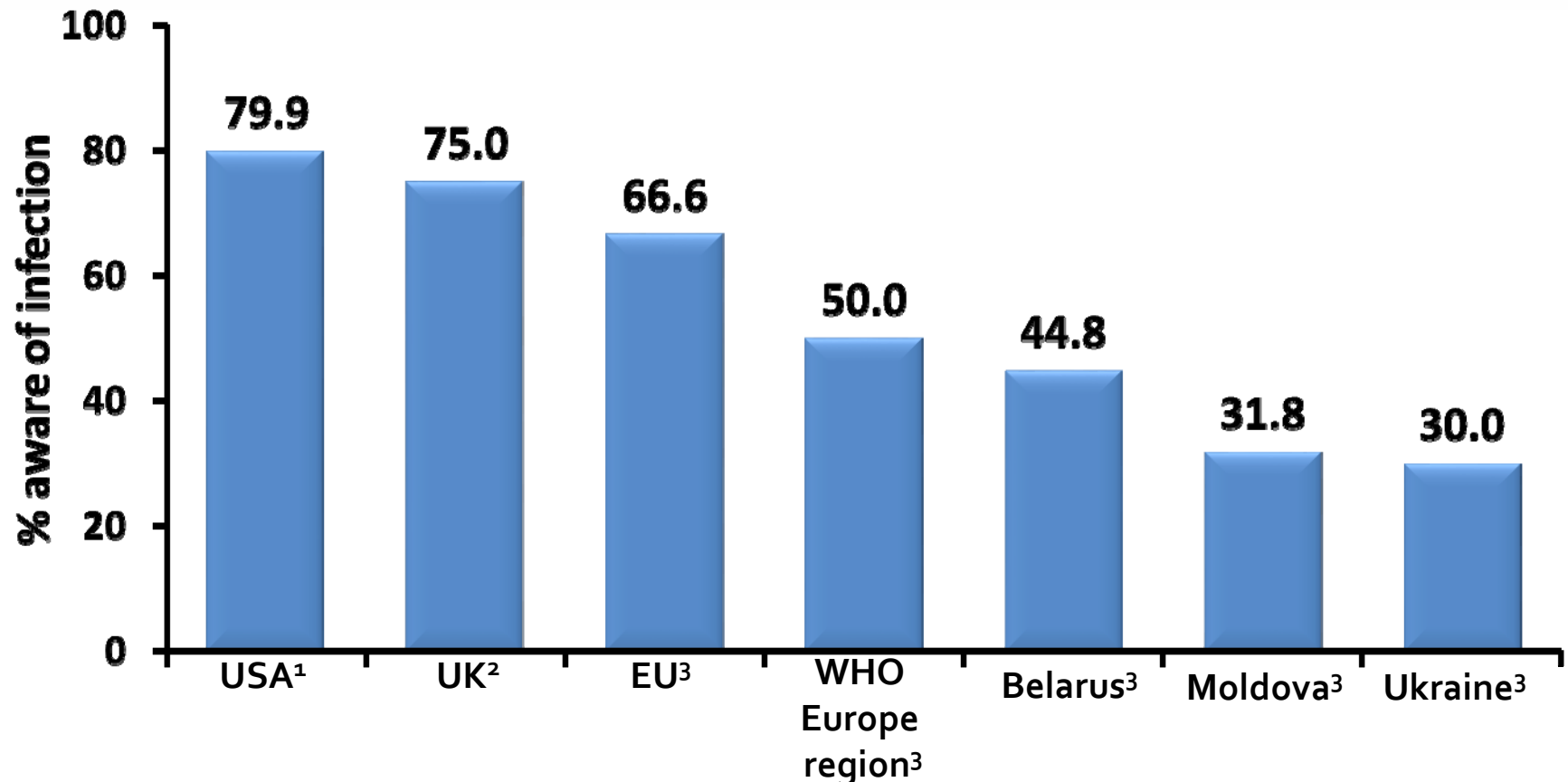
Κίνδυνος έκθεσης (μέσος όρος ανά επεισόδιο με θετική πηγή)

Διαδερμική (αίμα) ¹	0.3%
Βλεννογονική (αίμα) ²	0.09% ?
Παθητική πρωκτική επαφή ³	1% - 3%
Ενεργητική πρωκτική επαφή ⁴	0.06%
Παθητική κολπική επαφή ⁵	0.1%
Ενεργητική κολπική επαφή ⁶	0.01%
Παθητική στοματική (άνδρας) ⁷	0.1%
Γυναίκα με γυναίκα στοματογεννητική ⁸	4 case reports
IDU με κοινή χρήση βελόνας ⁹	0.67%
Κάθετη (χωρίς προφύλαξη) ¹⁰	13-40%
Μετάγγιση αίματος	0.0001%

Percentage of reported HIV diagnoses in MSM among all reported HIV cases, by country, EU/EEA, 2012 (n=29,381)



Comparison of estimated undiagnosed HIV infection in Europe



- Almost 1/3 of HIV+ people in Eastern Europe and Central Asia are unaware of their infection³

Adapted from: Chen M et al. 2012¹; HPA. HIV in the United Kingdom: 2013 Report²; and Coenen T. HIV in Europe 2010³

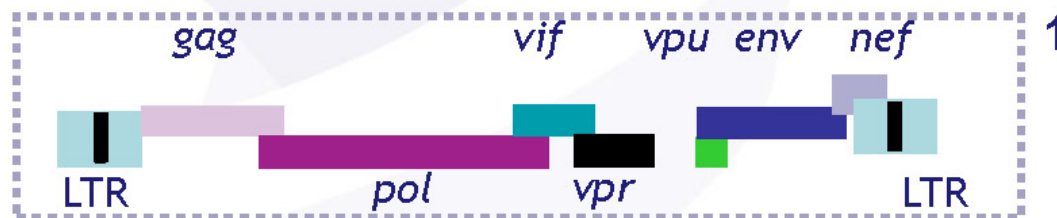
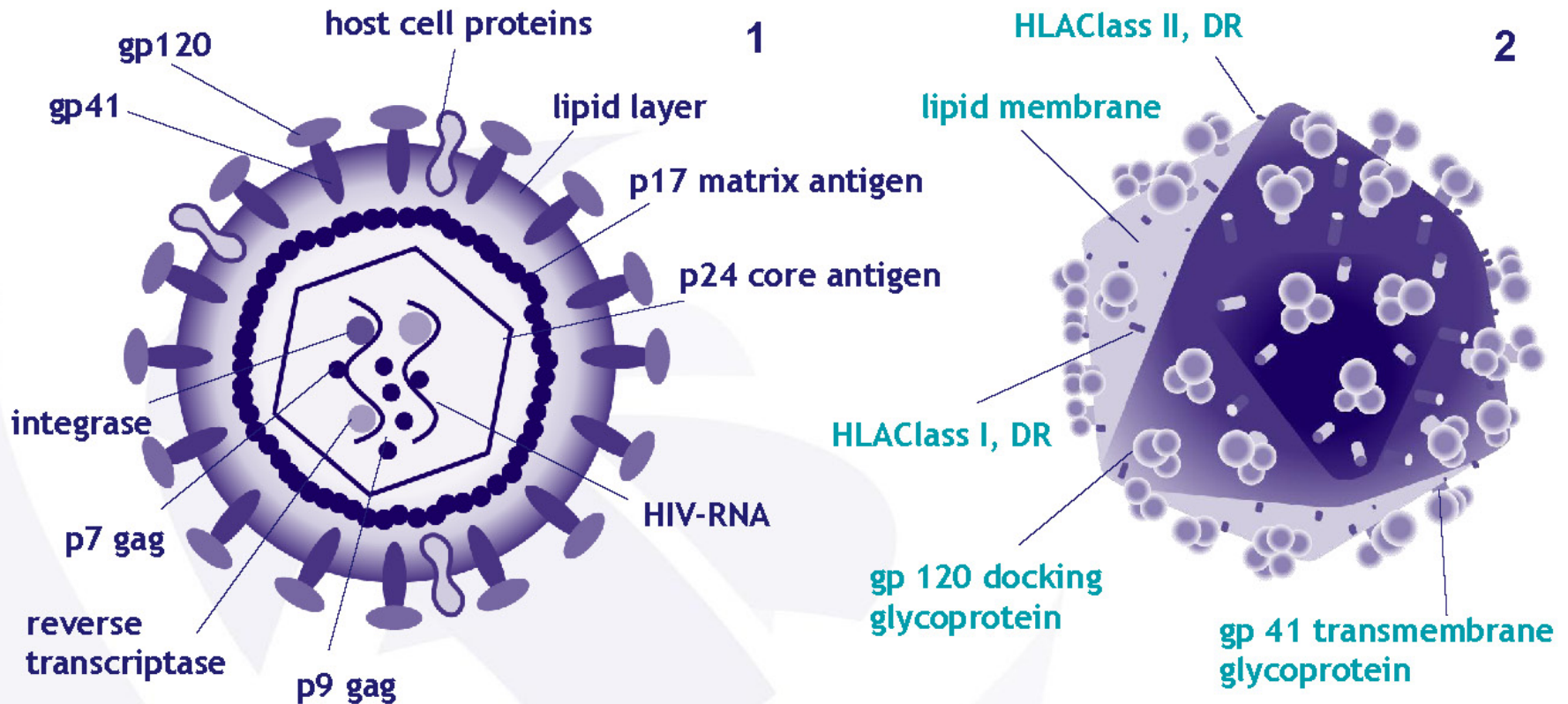
1. Chen M et al. *MMWR* 2012;61:57–64; 2. Aghaizu A et al. HIV in the United Kingdom: 2012. London: Health Protection Services, November 2013;

3. Coenen T. HIV in Europe 2010. Available at: http://ec.europa.eu/health/sti_prevention/docs/ev_20101027_co03_en.pdf

Παρουσίαση περιστατικού

- Άνδρας 25 ετών, τελειόφοιτος φοιτητής Πολυτεχνείου, προσέρχεται γιατί από εβδομάδος παρουσιάζει πυρετό έως 39⁰C, διάχυτες μυαλγίες, φαρυγγαλγία και κεφαλαλγία.
- Από το ατομικό αναμνηστικό: γονοκοκκική ουρηθρίτιδα προ έτους
- Καπνιστής, κοινωνικός πότης
- Από την κλινική εξέταση πλην του πυρετού εμφανίζει ερυθρότητα στο φάρυγγα, μικρούς τραχηλικούς λεμφαδένες (~2εκ) και κηλιδώδες εξάνθημα στον κορμό
- Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρουσιάζει οριακή λευκοπενία και ήπια αύξηση των τρανσαμινασών

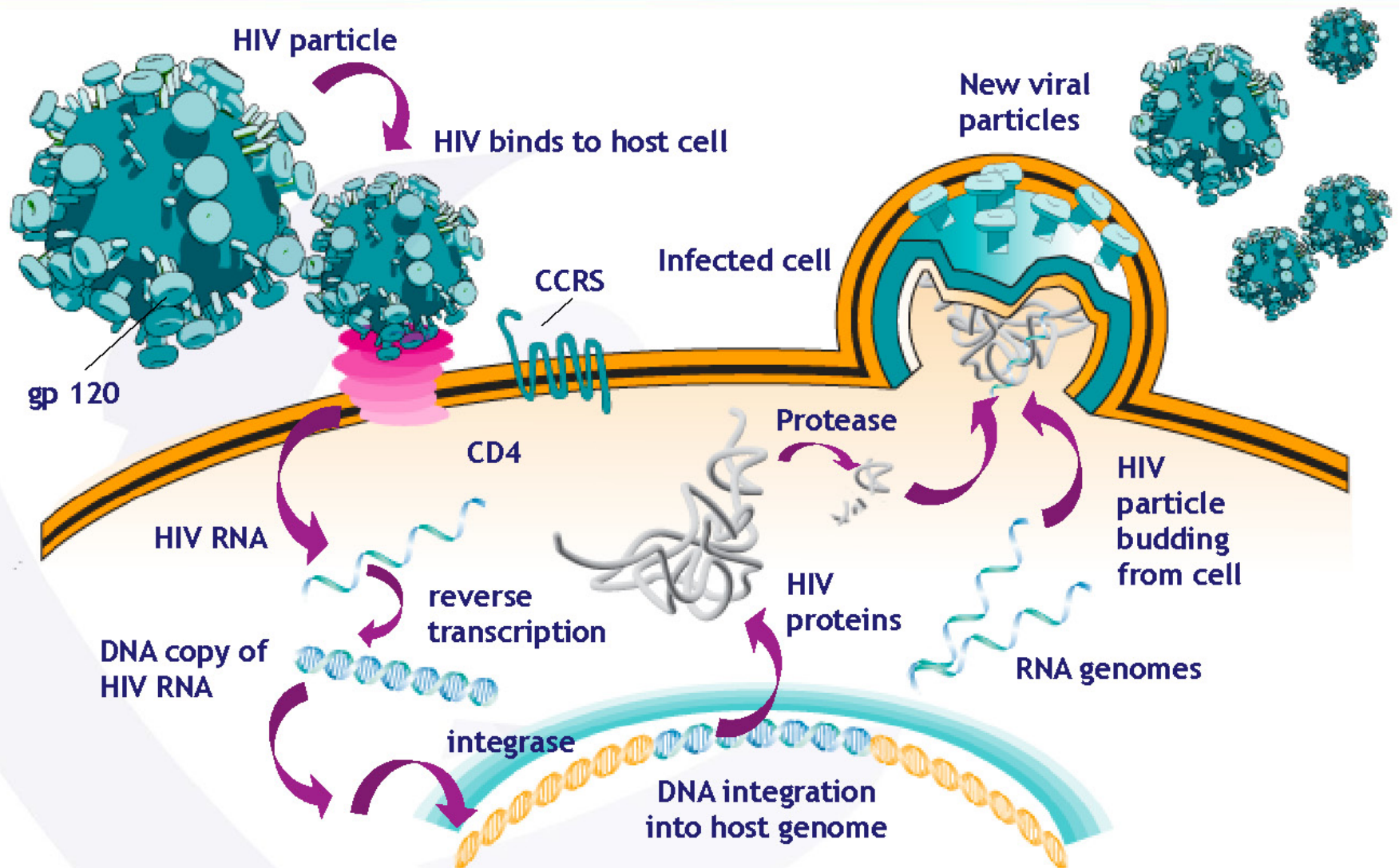
HIV structure



1. Adapted from Hoffman C & Rockstroh J. HIV Book 2011; p.22-23

2. Adapted from www.livescience.com/10510-viruses-invade.html (accessed July 2012)

HIV-1 replication cycle

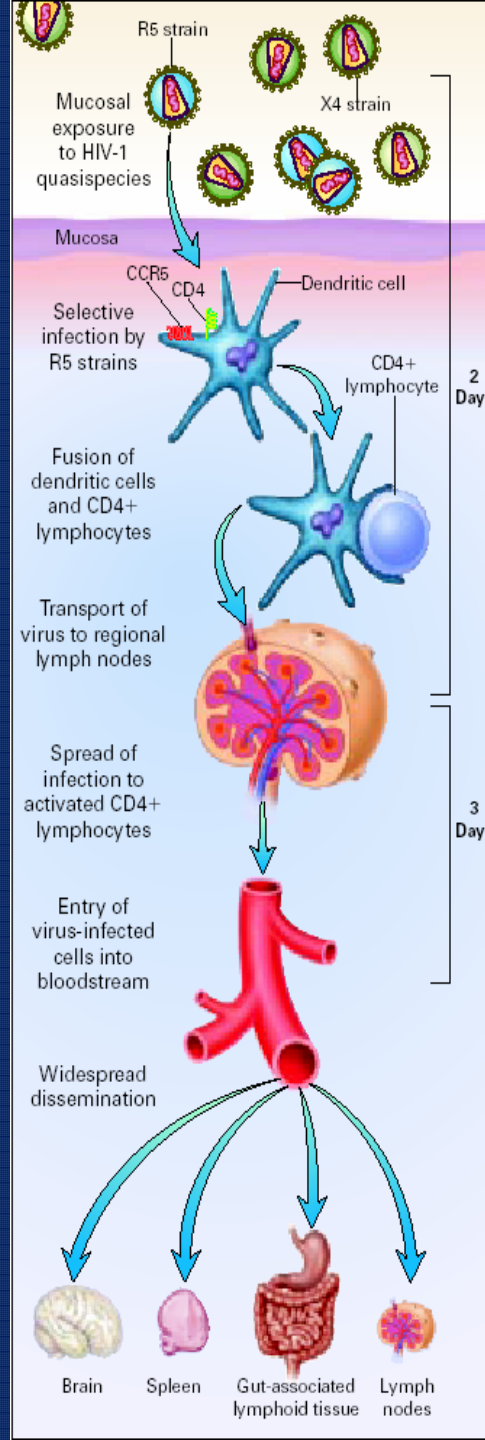


Ημέρα 0

Ημέρες 0-2

Ημέρες 4-11

Μετά την ημέρα 11



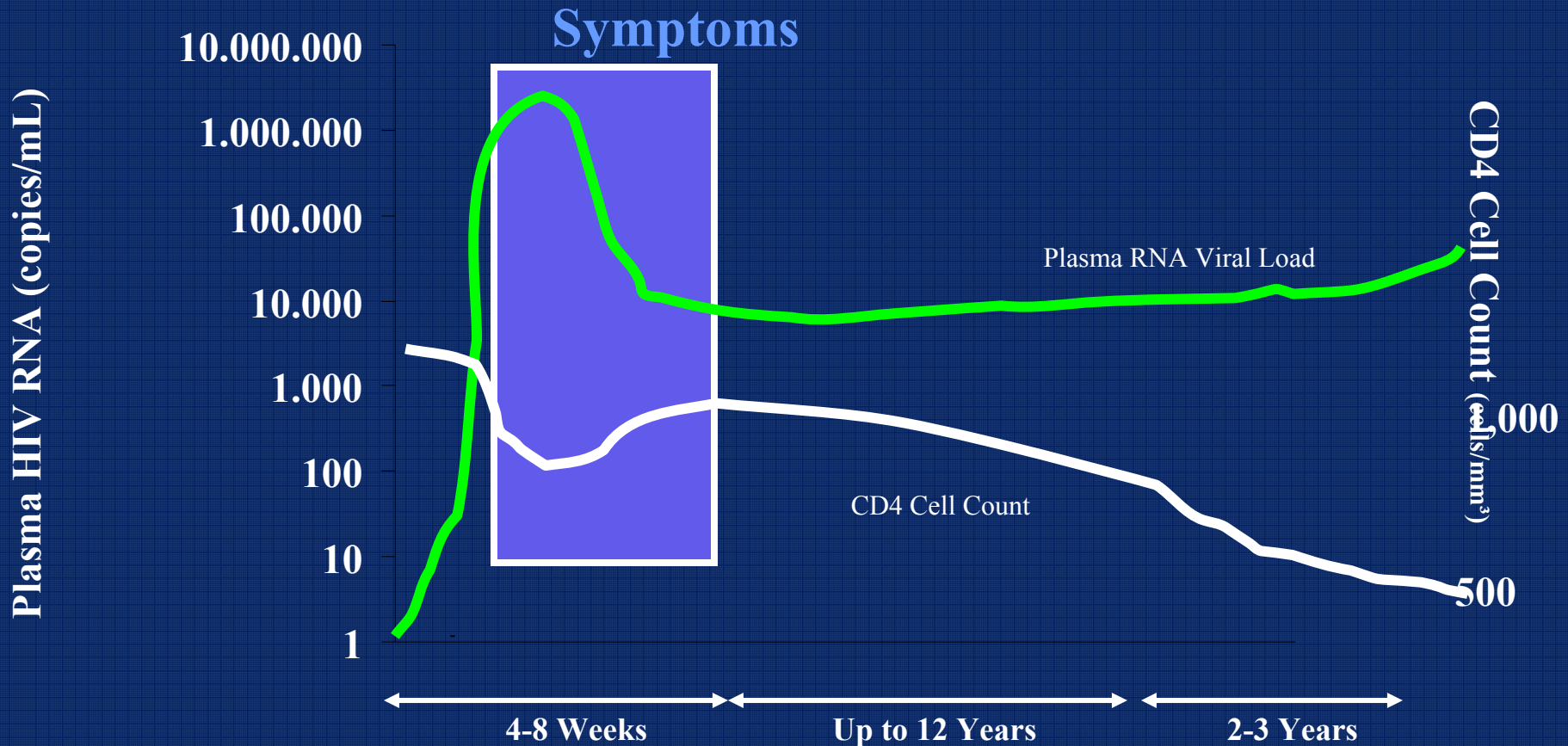
Έκθεση των βλεννογόνων στον HIV (sex)

Ο ιός αναγνωρίζεται από τα δενδριτικά κύτταρα και μεταφέρεται στους επιχώριους λεμφαδένες

Ο HIV πολλαπλασιάζεται στα CD4 και απελευθερώνεται στο αίμα

Ο ιός διασπείρεται σε διάφορα όργανα

Οξεία πρωτογενής HIV λοίμωξη



Πρωτολοίμωξη: Σημεία και συμπτώματα

- Πυρετός
- Λεμφαδενοπάθεια
- Φαρυγγίτιδα
- Εξάνθημα
- Μυαλγία ή αρθραλγία
- Διάρροια
- Κεφαλαλγία
- Ναυτία και έμετοι
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Απώλεια βάρους
- Ενάνθημα, στοματικά έλκη
- Νευρολογικά συμπτώματα



DOIA

(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: (+49) 9131-85-2727



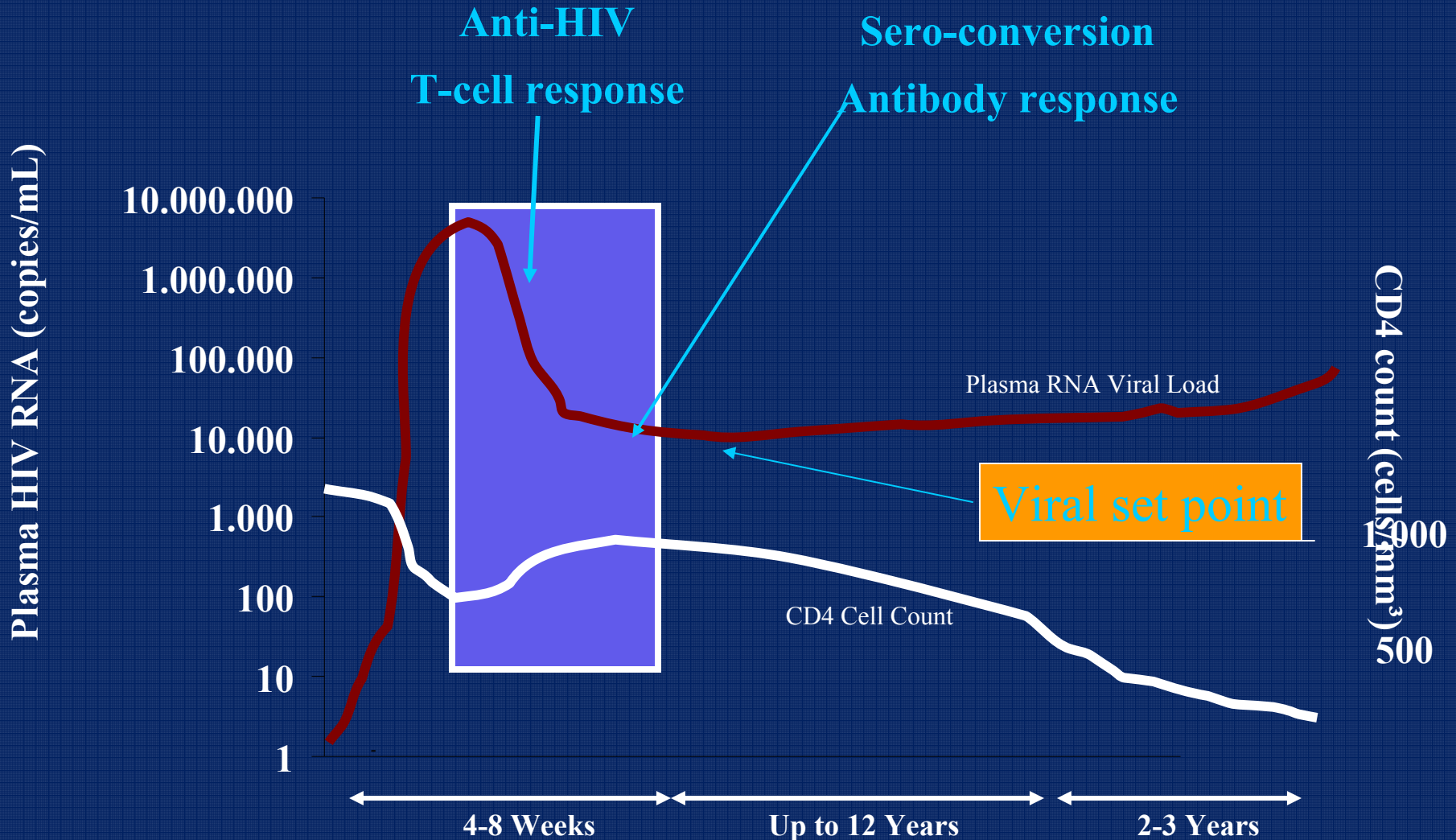
Έλκη στόματος στο οξύ ρετροϊκό σύνδρομο



Ιστορικό

- Ο ασθενής αναφέρει ότι **πρόσφατα** είχε μια χωρίς προφυλάξεις σεξουαλική επαφή με κάποιον άνδρα άγνωστο, η επαφή ήταν παθητική, ενώ παράλληλα διατηρεί σταθερή σχέση με το κορίτσι του
- Πώς προχωρούμε;

Οξεία Πρωτογενής HIV λοίμωξη



Εργαστηριακός έλεγχος

- p24
- Anti-HIV EIA
- HIV-RNA
- Western blot (p17, p24, p55 // p31,p51,p66 // gp41,gp120,gp160)

Κριτήρια Αξιολόγησης WB

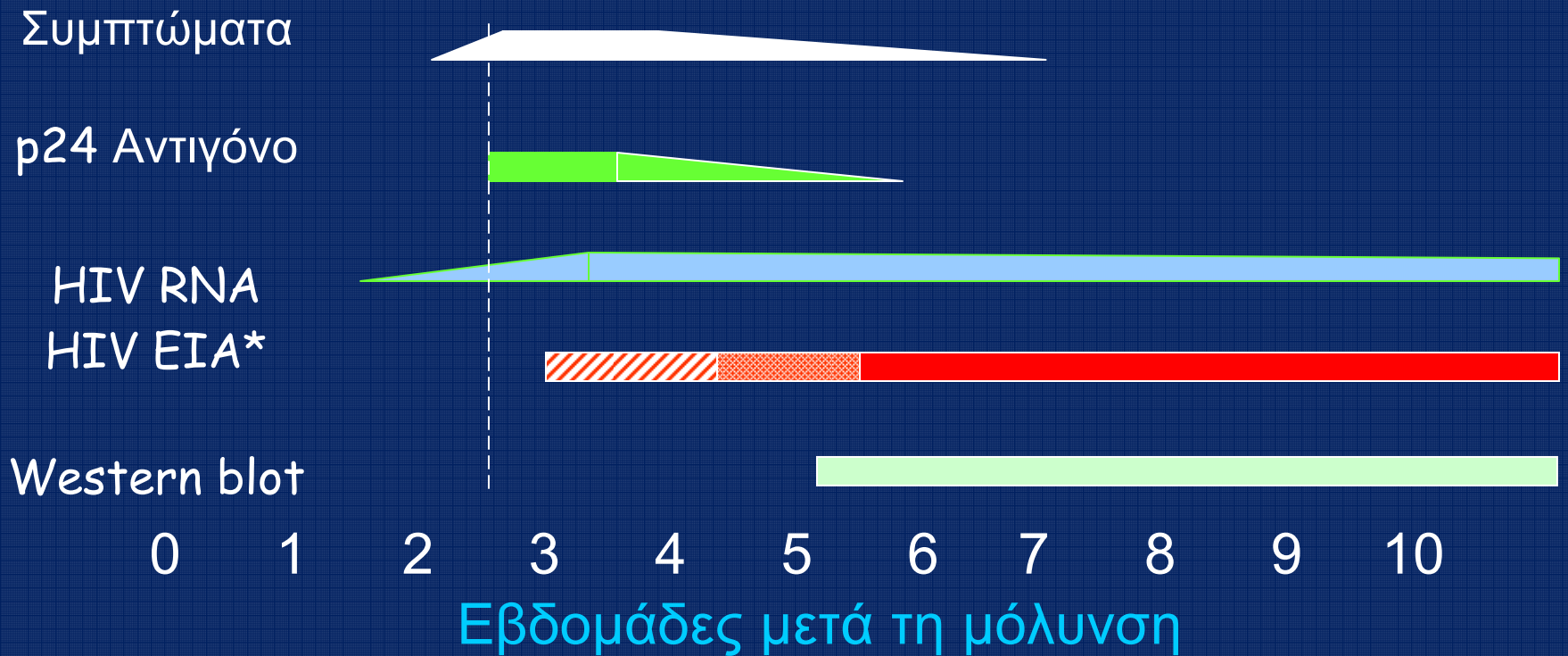
- gp41+gp120/160




Θετική WB

- p24+gp120/160

- EIA + WB: ευαισθησία, ειδικότητα >99%

Ανίχνευση HIV ανάλογα με το διαγνωστικό test



-  *3rd generation, IgM-sensitive EIA
-  *2nd generation EIA
-  *viral lysate EIA

After Fiebig et al, AIDS 2003;
17(13):1871-9

Συνέχεια...

Ο ασθενής έχει:

- αντιγόνο p24 θετικό
- HIV-RNA 1.3×10^6 c/ml και
- Western blot αρνητική

Παθογένεια HIV Λοίμωξης

Λοίμωξη, Ιαιμία, Διασπορά

Εγκατάσταση Χρόνιας
Επιμένουσας Λοίμωξης

Ανοσοανεπάρκεια

HIV natural history

HIV NATURAL HISTORY

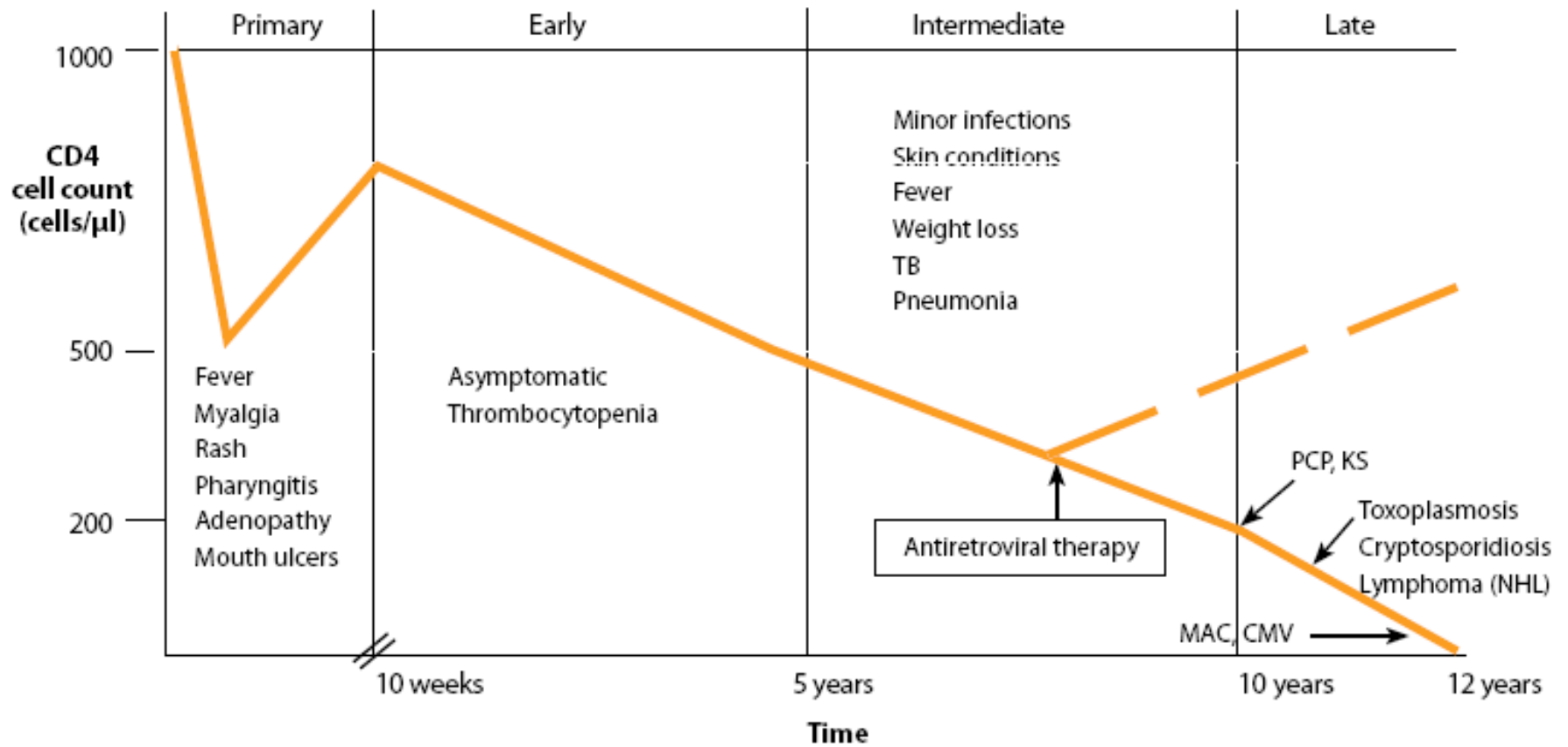
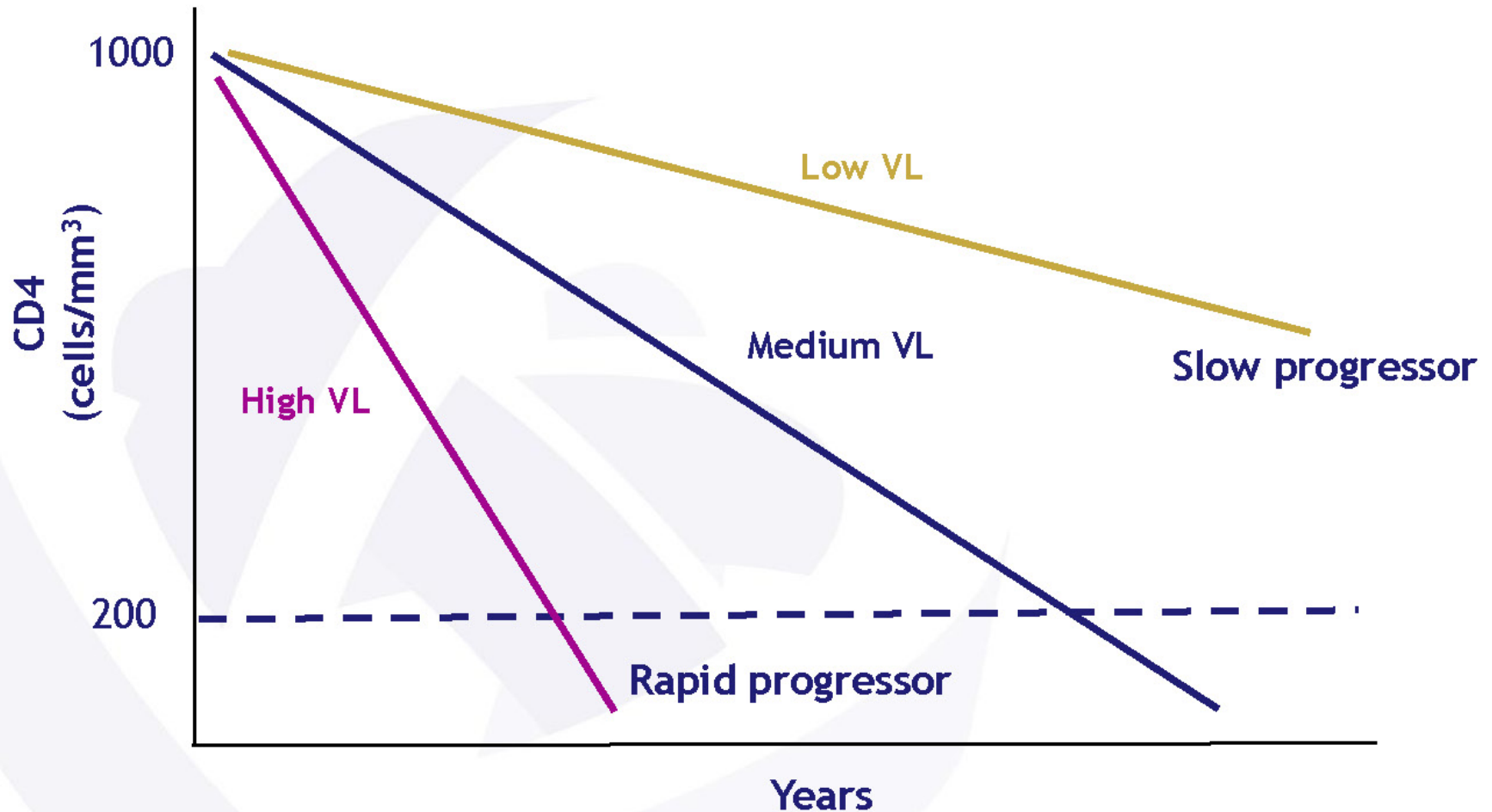


FIGURE 1.1 The various stages of HIV infection depicting the development of different opportunistic infections with advanced immunodeficiency and the impact of antiretroviral therapy on CD4 cell count recovery.

HIV pathogenesis



Adapted from:

1. www.aidsctc.org/aidsctc?page=cg-207_progression_risk (accessed July 2012).

2. Egger M *et al. Lancet* 2002; 360(9327):119-29

Στάδια της HIV Λοίμωξης κατά CDC

CD4+ T/μl	Ασυμπτωματικοί Πρωτολοίμωξη ΠΓΛ	Συμπτωματικοί (όχι A ή C)	Κατάσταση που προσδιορίζει AIDS
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Προοδευτική Γενικευμένη Λεμφαδενοπάθεια

Περιστατικό

- Ασθενής ηλικίας 34 ετών σε έλεγχο που πραγματοποιεί γιατί συνάπτει μια νέα ερωτική σχέση, βρίσκεται οροθετικός
- Αρχική αξιολόγηση CD4:542/μl
HIV RNA:3.68X10⁶ c/ml

Δύο χρόνια μετά...

- Προσέρχεται και αναφέρει προοδευτική απώλεια βάρους και επεισόδια πυρετού. Από 20ημέρου σταδιακά επιδεινούμενη δύσπνοια με συνοδό ξηρό βήχα.
- Κάπνισμα 2.5 p/d, κατάχρηση αλκοόλ

Διαγνωστική προσπάθεια...

Θεραπεία

- CD4: 31/μl, HIV RNA:2.39X10⁶c/ml
- CT: εικόνα θαμβής υάλου,
- Βρογχοσκόπηση: ανοσοφθορισμός + για PCP
- TMP-SMX, corticosteroids PO2<70mmHg
- ART?

Καταστάσεις που Προσδιορίζουν Κατηγορία Β κατά CDC

- Βακτηριακή αγγειωμάτωση
- Καντιντίαση (στοματοφαρυγγική, κολπική)
- Δυσπλασία τραχήλου ή καρκίνο τραχήλου in situ
- Πυρετός (38.5) ή διάρροια διάρκειας > 1 μήνα
- Στοματική τριχωτή λευκοπλακία
- Έρπητας ζωστήρας (2 επεισόδια ή 2 δερματοτόμια)
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- ΡΙD
- Λιστερίωση
- Περιφερική νευροπάθεια



Στοματοφαρυγγική
μυκητίαση



Τριχωτή λευκοπλακία



Νεκρωτική ουλοστοματίτιδα



Απλός έρπητας



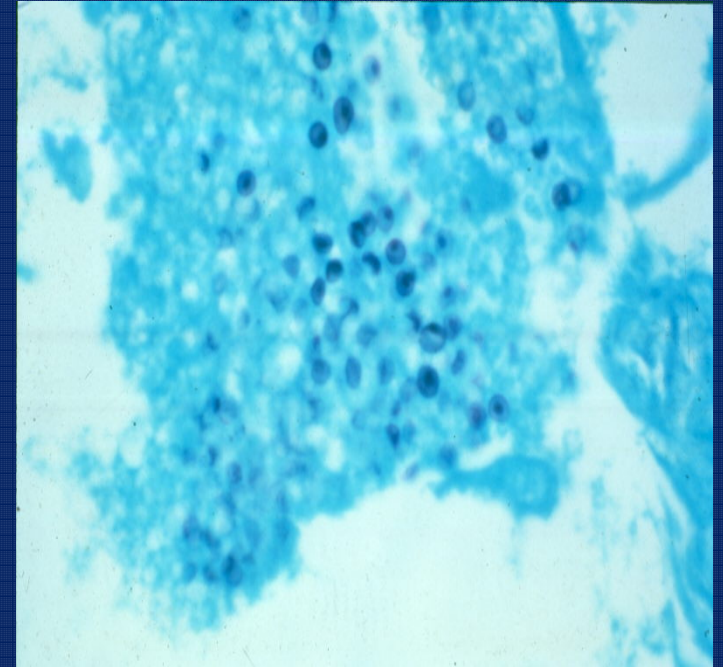
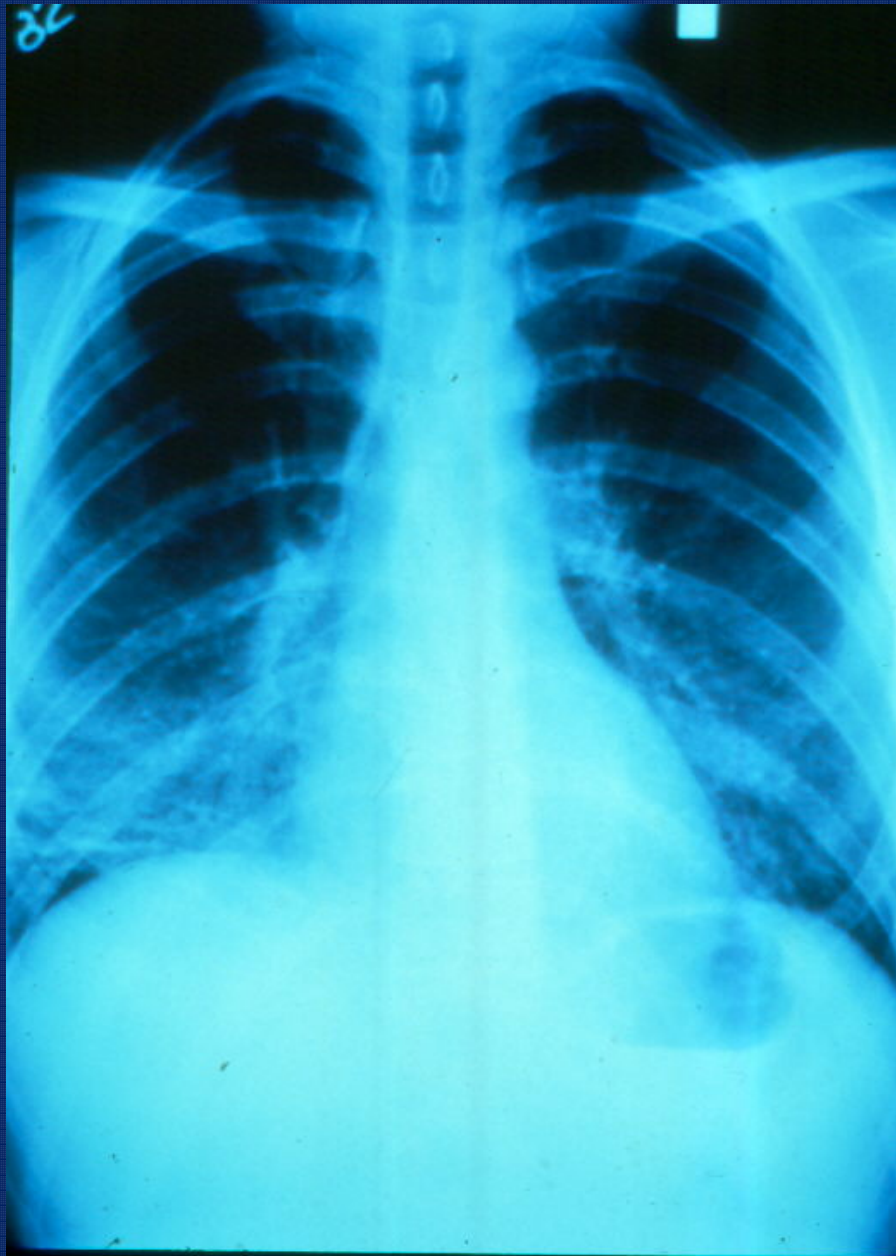
Έρπης Ζωστήρας

Καταστάσεις που Προσδιορίζουν AIDS

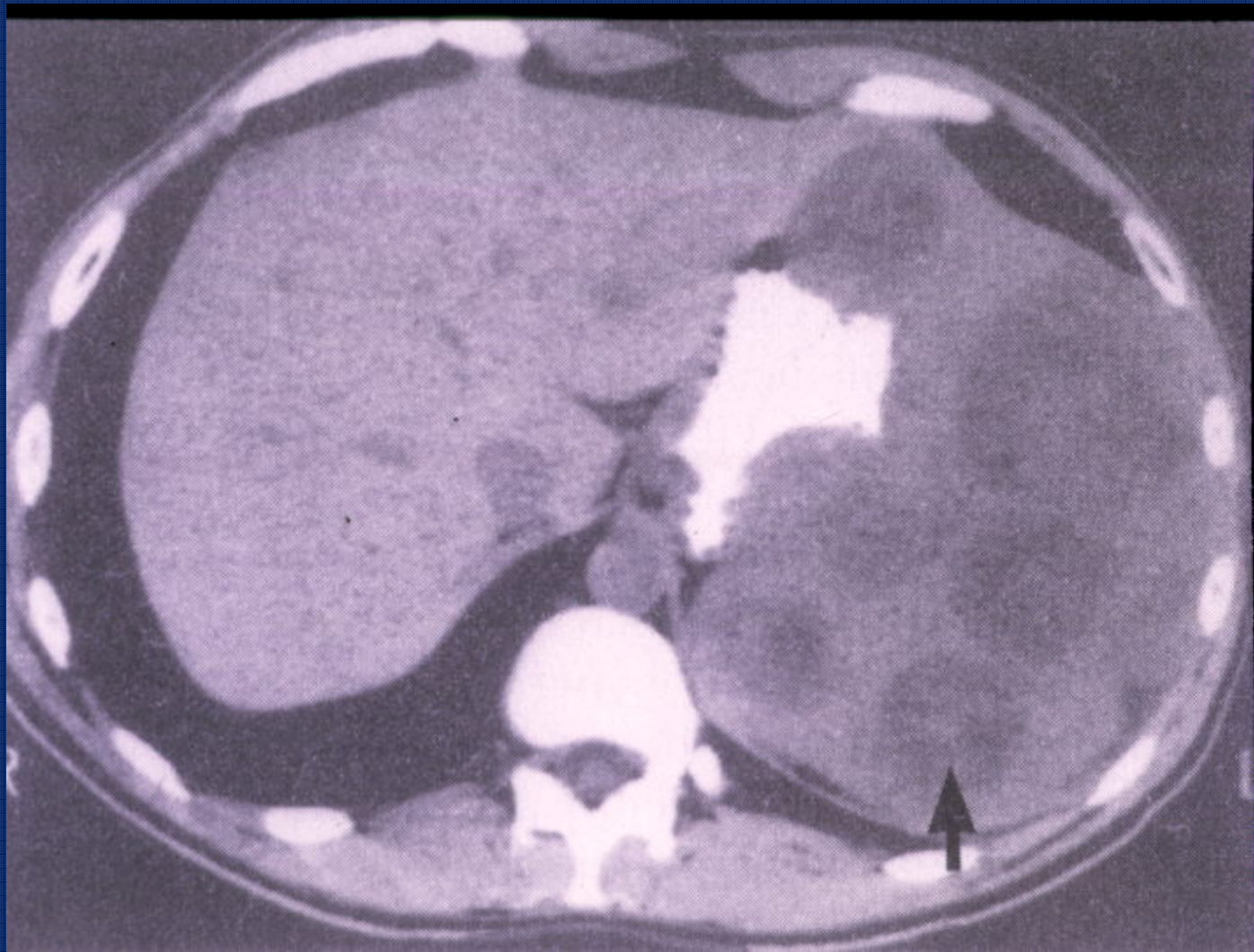
Καντιντίαση οισοφάγου, τραχείας, βρόγχων, πνευμόνων	Απλός έρπης με έλκη > 1 μήνα, βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα, οισοφαγίτιδα
Διηθητικός καρκίνος τραχήλου της μήτρας	Ιστοπλάσμωση διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Εξωπνευμονική κοκκιδιοειδομύκωση	Εγκεφαλοπάθεια οφειλόμενη στον HIV (άνοια)
Εξωπνευμονική κρυπτοκόκκωση	Σύνδρομο απίσχνανσης οφειλόμενο σε HIV (απώλεια βάρους >10% του ΣΒ και > 1μήνα με διάρροια ή πυρετό)
Κρυπτοσποριδίαση με διάρροια > 1 μήνα	Ισοσπορίαση με διάρροια > 1 μήνα
Νόσος από CMV, εκτός ήπατος, σπληνός, λεμφαδένων	Σάρκωνα Kaposi

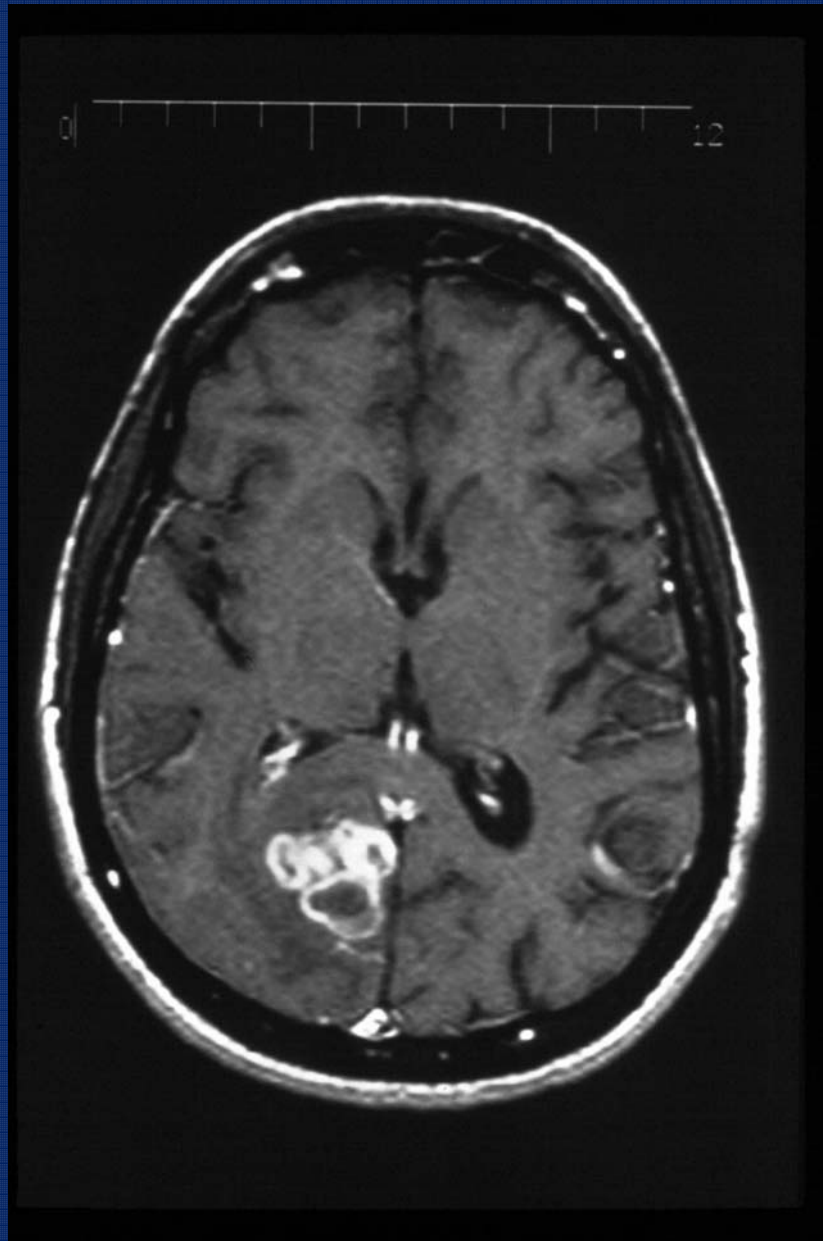
Καταστάσεις που Προσδιορίζουν AIDS

Πρωτοπαθές λέμφωμα εγκεφάλου ή ανοσοβλαστικό ή Burkitt	Πνευμονική λοίμωξη από <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Λέμφωμα non-Hodgkin	Υποτροπιάζουσα πνευμονία σε διάστημα 12 μηνών
Διάσπαρτη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια	Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια
Διάσπαρτη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης	Υποτροπιάζουσα μικροβαιμία από σαλμονέλλα
Πνευμονική λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης	Τοξοπλάσμωση εγκεφάλου

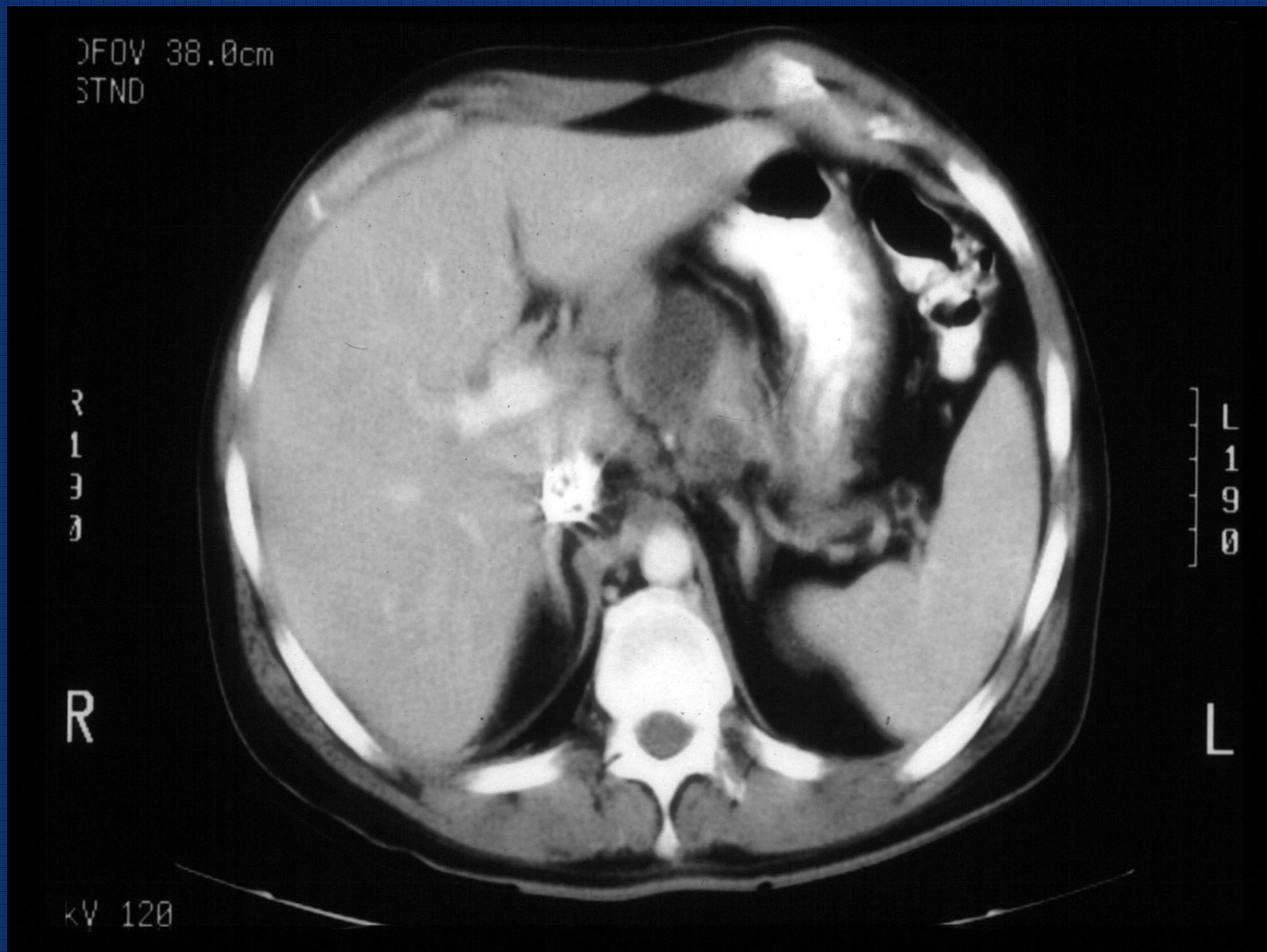


PCP





Απόστημα εγκεφάλου φυματιώδους αιτιολογίας



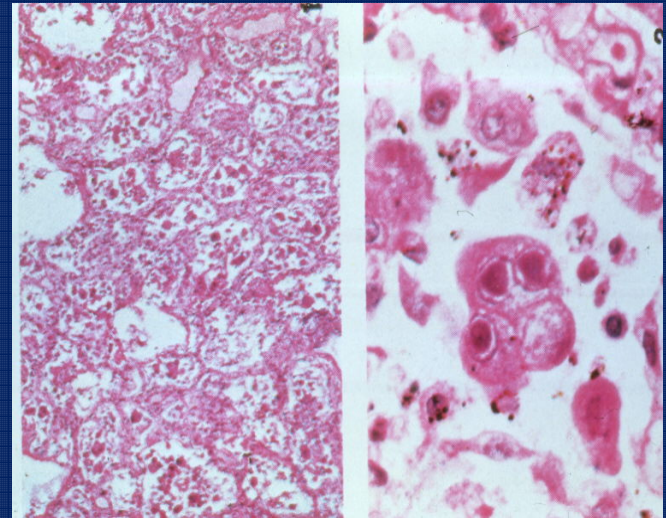
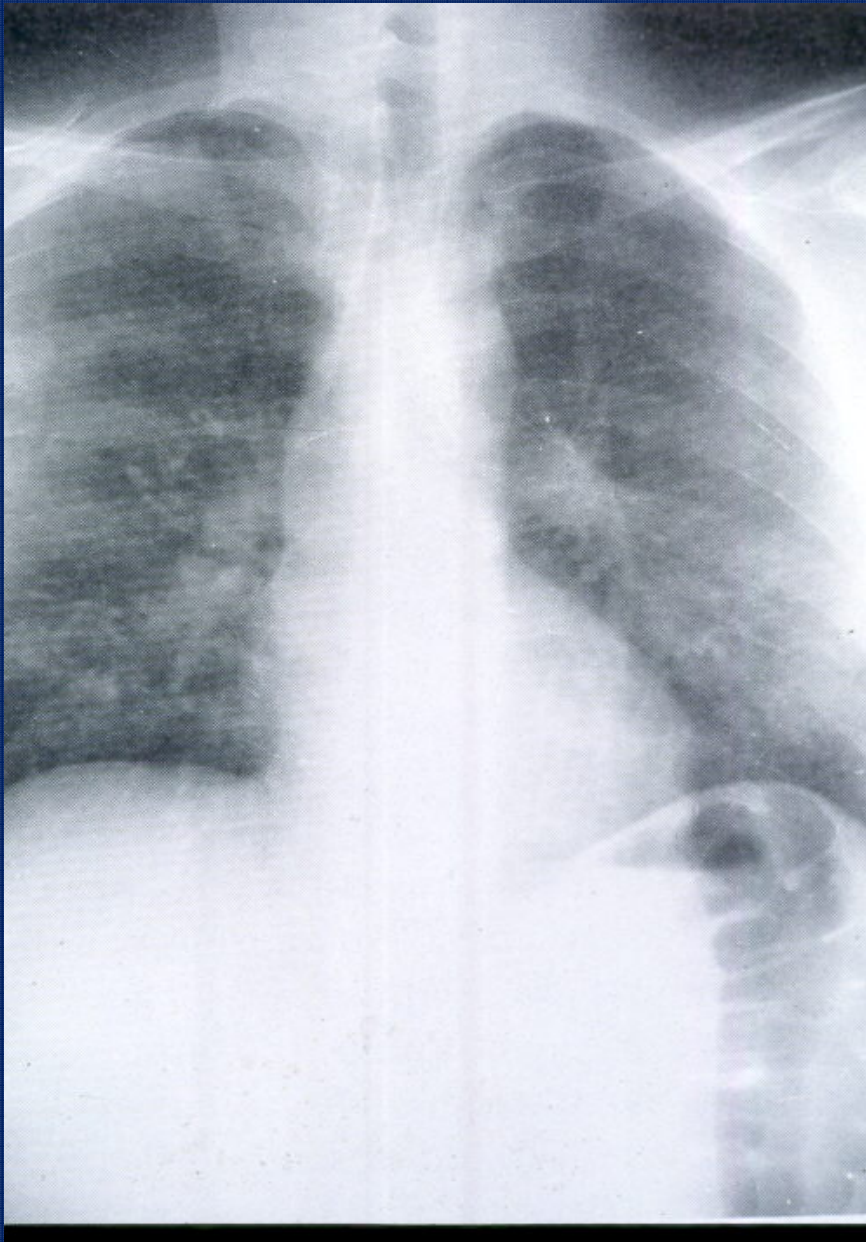
Παγκρεατικό απόστημα οφειλόμενο σε MDR μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης



Κεγχροειδής Φυματίωση



CMV αμφιβληστροειδίτιδα



CMV πνευμονίτιδα



Ιστοπλάσμωση



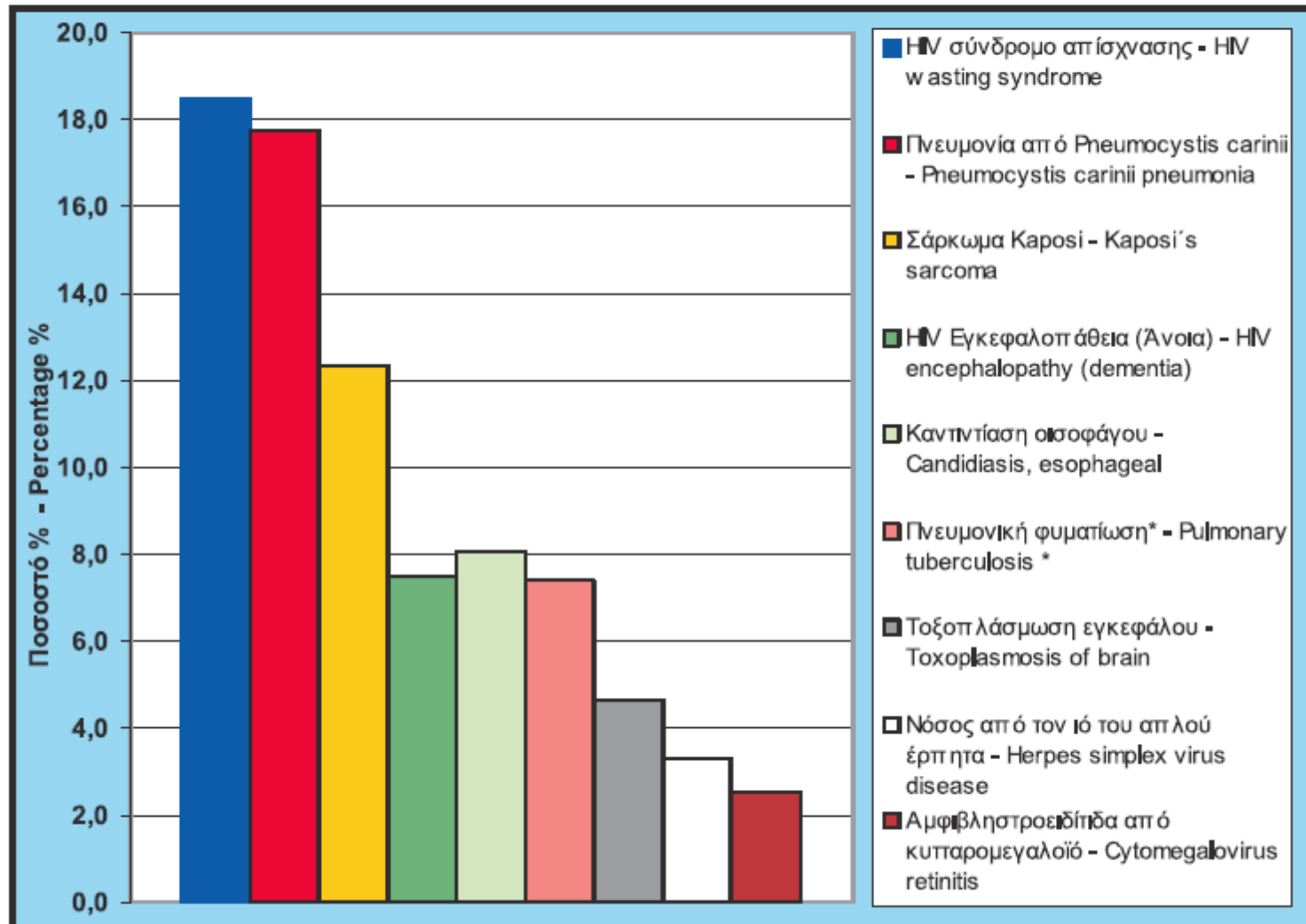
Κρυπτοκόκκωση



Σάρκωμα Kaposi

Ενδεικτικές νόσοι AIDS (εκατοστιαία αναλογία) στους εφήβους/ενήλικες στην Ελλάδα μέχρι τις 31/10/2008

AIDS indicative diseases (percentage) in adults/adolescents in Greece by 31/10/2008



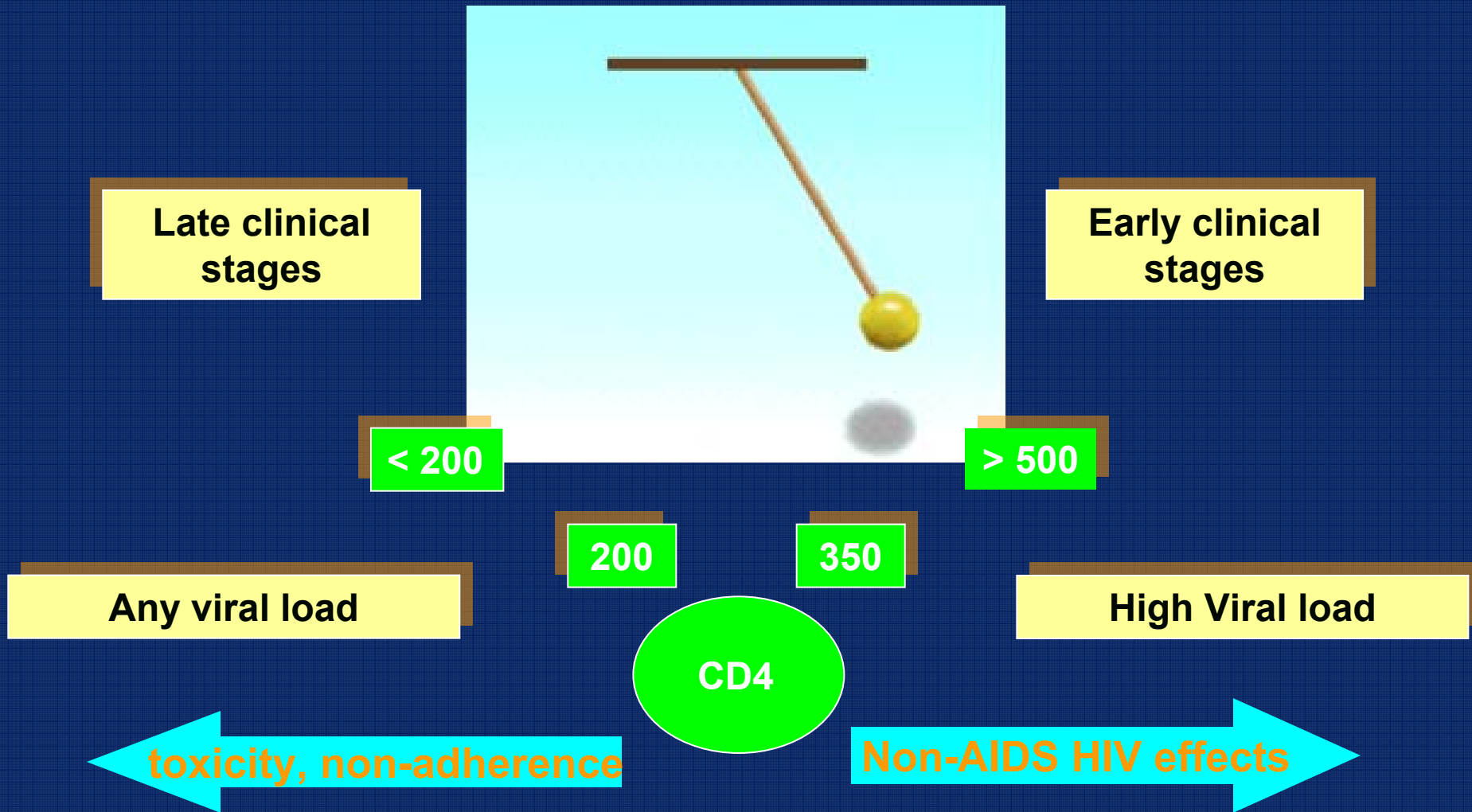


HIDES I

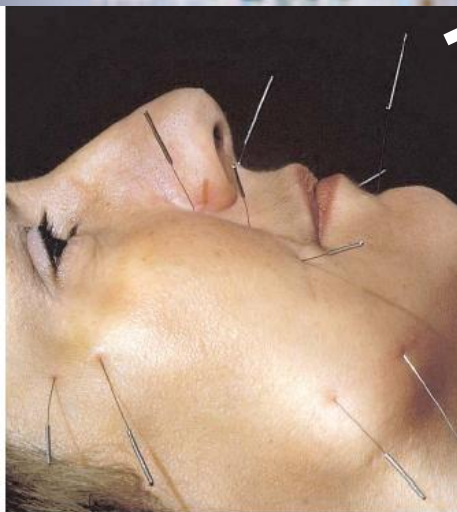
HIV-Indicator Diseases across Europe Study

- **Cost-effective screening indicators that signal an HIV test is warranted (conditions that have an HIV prevalence $>0.1\%$ in a given population):**
 - Cytopaenia
 - Dermatitis
 - Herpes zoster
 - Mononucleosis-like illness
- **Barriers such as motivation of medical colleagues, time pressures and skill development need to be tackled**

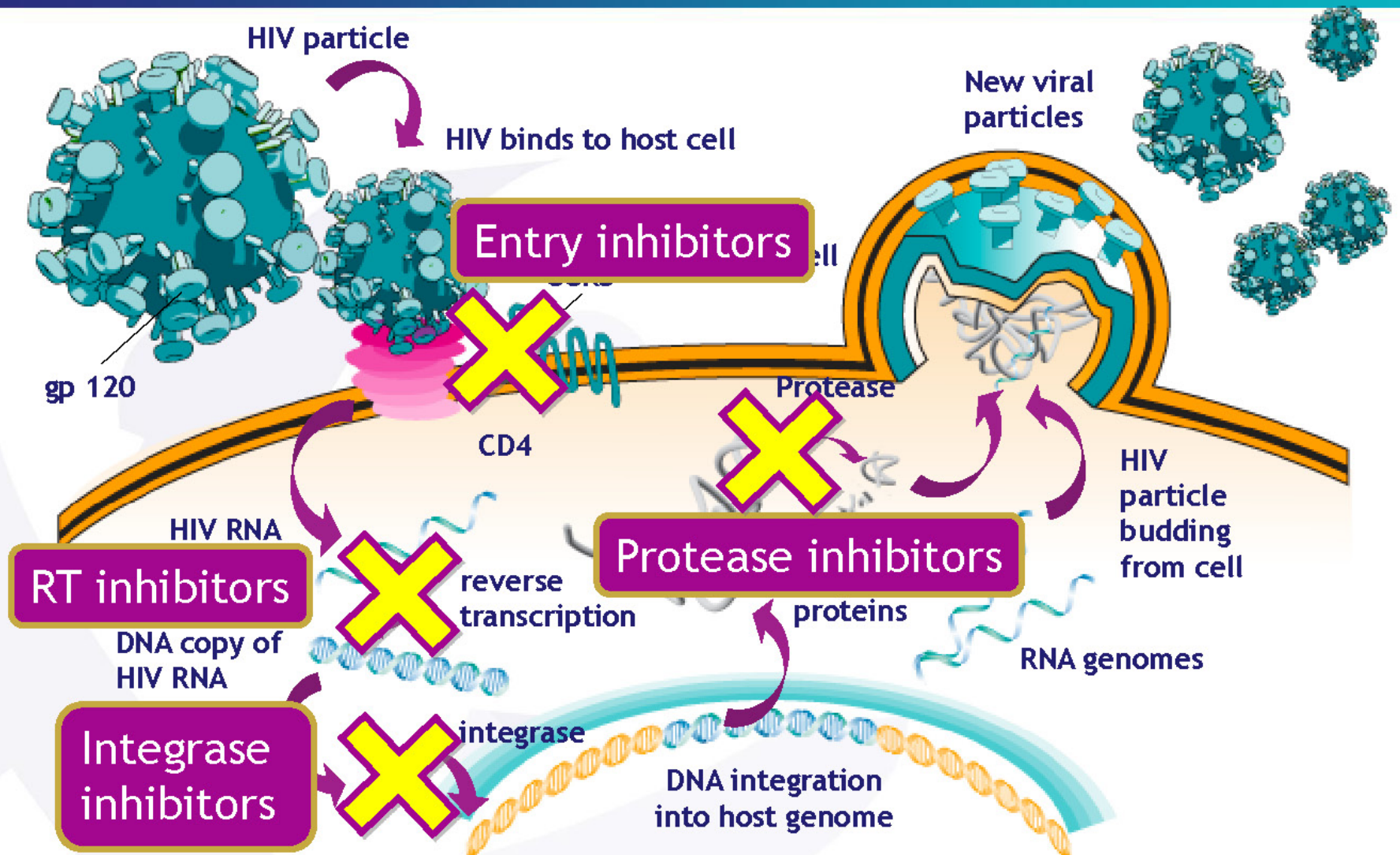
Πότε να αρχίσω αντιρετροϊκή αγωγή;



Είναι ο ασθενής έτοιμος;



Site of drug action



Current ARV Medications

NRTI

- Abacavir (ABC)
- Didanosine (ddI)
- Emtricitabine (FTC)
- Lamivudine (3TC)
- Stavudine (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudine (AZT, ZDV)

NNRTI

- Delavirdine (DLV)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirine (EVR)
- Nevirapine (NVP)
- Rilpivirine (RPV)

PI

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

Fusion Inhibitor

- Enfuvirtide (ENF, T-20)

CCR5 Antagonist

- Maraviroc (MVC)

Integrase Inhibitor

- Raltegravir (RAL)
- Elvitegravir
- Dolutegravir

Έναρξη Θεραπείας

Συμπτώματα	CD4	Θεραπεία
Ναι	Ανεξάρτητα αριθμού	Ναι (AI)
Όχι	< 350	Ναι (AI)
Όχι	350-500	Ναι σε ορισμένες περιπτώσεις (A/BII)
Όχι	>500	CIII

Ενδείξεις για έναρξη ART

Ασυμπτωματική λοίμωξη και CD4 >350 cells/ μ L	Σύσταση
<ul style="list-style-type: none">• Εγκυμοσύνη• HIV- Νεφροπάθεια• Καρδιαγγειακή νόσο ή 10 ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος κατά Framingham >20%• Συλλοίμωξη με ιό ηπατίτιδας Β, όταν η θεραπεία για τον HBV απαιτείται• Συλλοίμωξη με ιό ηπατίτιδας C, σε ορισμένες περιπτώσεις• HIV-RNA >10⁵ c/ml και /ή ρυθμός μείωσης των CD4 >50-100/έτος	ART

Αρχική Θεραπεία: Επιλέγοντας φάρμακα..

- 3 κατηγορίες:

— 1 NNRTI + 2 NRTIs

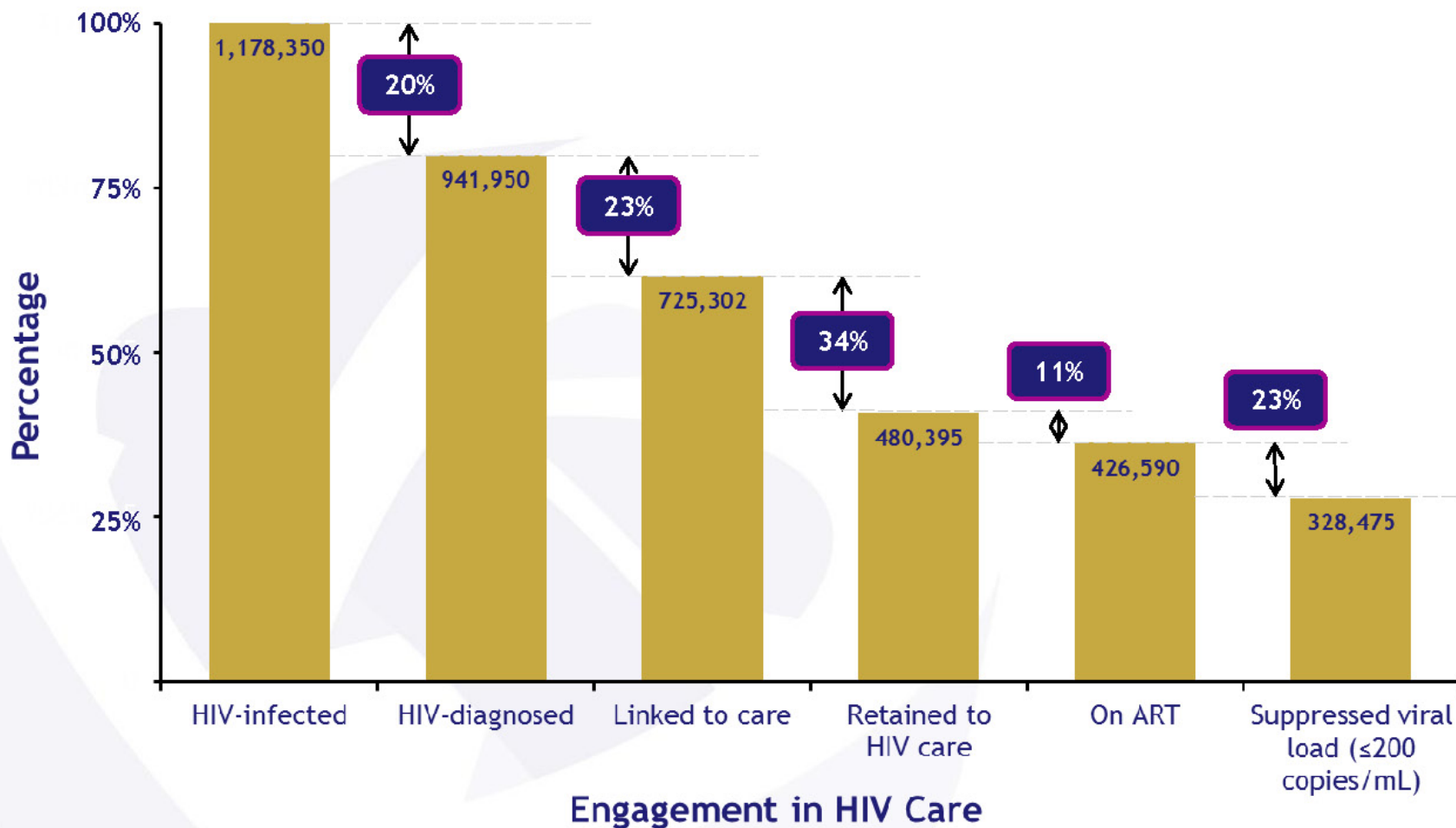
— 1 PI + 2 NRTIs

— 1 INSTI + 2 NRTIs

— Fusion inhibitor, CCR5 antagonist

- Πλεονεκτήματα και δυσκολίες στην επιλογή κάθε ομάδας
- Εξατομίκευση της θεραπείας

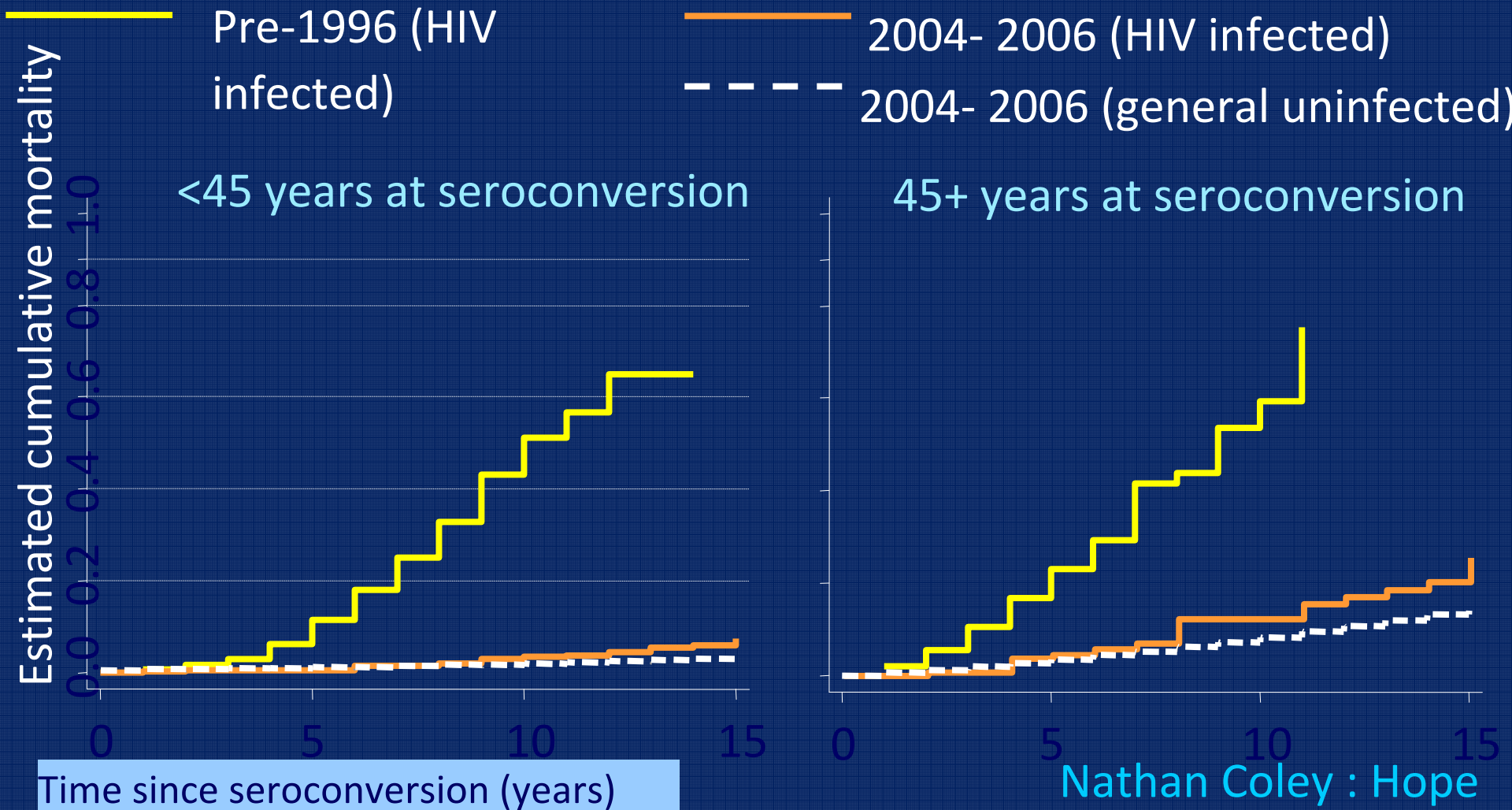
Continuum of HIV care in United States



Of all with HIV infection, ~850,000 individuals do not have suppressed HIV RNA (72%)

All-cause mortality pre-1996 and 2004-06 (sexual exposure only) Cascade collaboration.

K Porter CROI 2008



Έναρξη και διάρκεια PEP

- Η αποτελεσματικότητα της PEP μειώνεται ανάλογα με το χρόνο που μεσολάβησε από την έκθεση μέχρι την έναρξή της
 - Ιδανικά η PEP πρέπει να αρχίζει εντός ωρών από την έκθεση
- Το χρονικό διάστημα πέραν του οποίου η PEP δεν είναι αποτελεσματική ΔΕΝ είναι καθορισμένο
 - Ζωικά μοντέλα: 72 ώρες
- Η ιδανική διάρκεια της PEP δεν είναι γνωστή
 - Τα μέχρι τώρα δεδομένα (ζωικά μοντέλα, μελέτες παρατήρησης επαγγελματικής έκθεσης) δείχνουν ότι οι 4 εβδομάδες είναι προστατευτικές

- Focus on the individual to ensure every patient is on the most appropriate therapy
- 20% drop in HIV-related deaths globally between 2009 and 2012¹

UNAIDS recently set new targets for testing and treatment to end AIDS by 2030 by achieving '90-90-90' by 2020²

