



USL TOSCANA CENTRO. CONOSCIAMOCI MEGLIO:
PRESENTAZIONE DI ALCUNE PECULIARITÀ ASSISTENZIALI

***La continua evoluzione della
patologia infettive:
dalla malattia meningococcica
all'infezione da HIV***

Massimo Di Pietro

AZIENDA USL TOSCANA CENTRO
zona Firenze
SOC MALATTIE INFETTIVE
dr. Francesco Mazzotta



**SOCIETÀ MEDICA
DI SANTA MARIA NUOVA**

VIII EDIZIONE

**Giornate Mediche di
Santa Maria Nuova 2016**

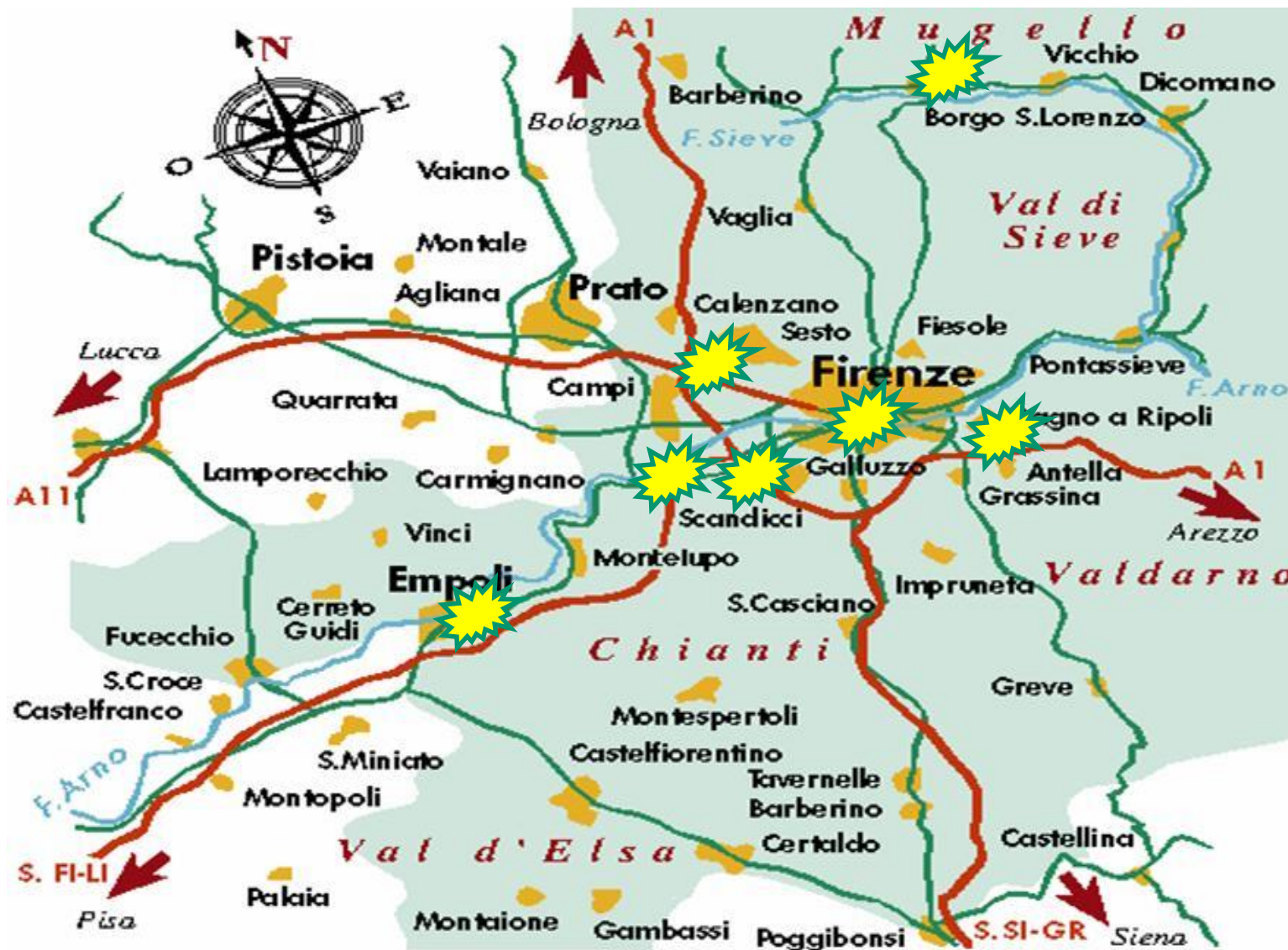


**SANTA MARIA NUOVA:
DALL'OSPEDALE DEL CENTRO
DI FIRENZE ALLA
USL TOSCANA CENTRO**
*Condivisione di percorsi gestionali
comuni e di peculiarità assistenziali*

7 - 8 Ottobre 2016

S. O. C. Malattie Infettive

Sedi di Attività



Malattie Infettive – USL CENTRO - Firenze:

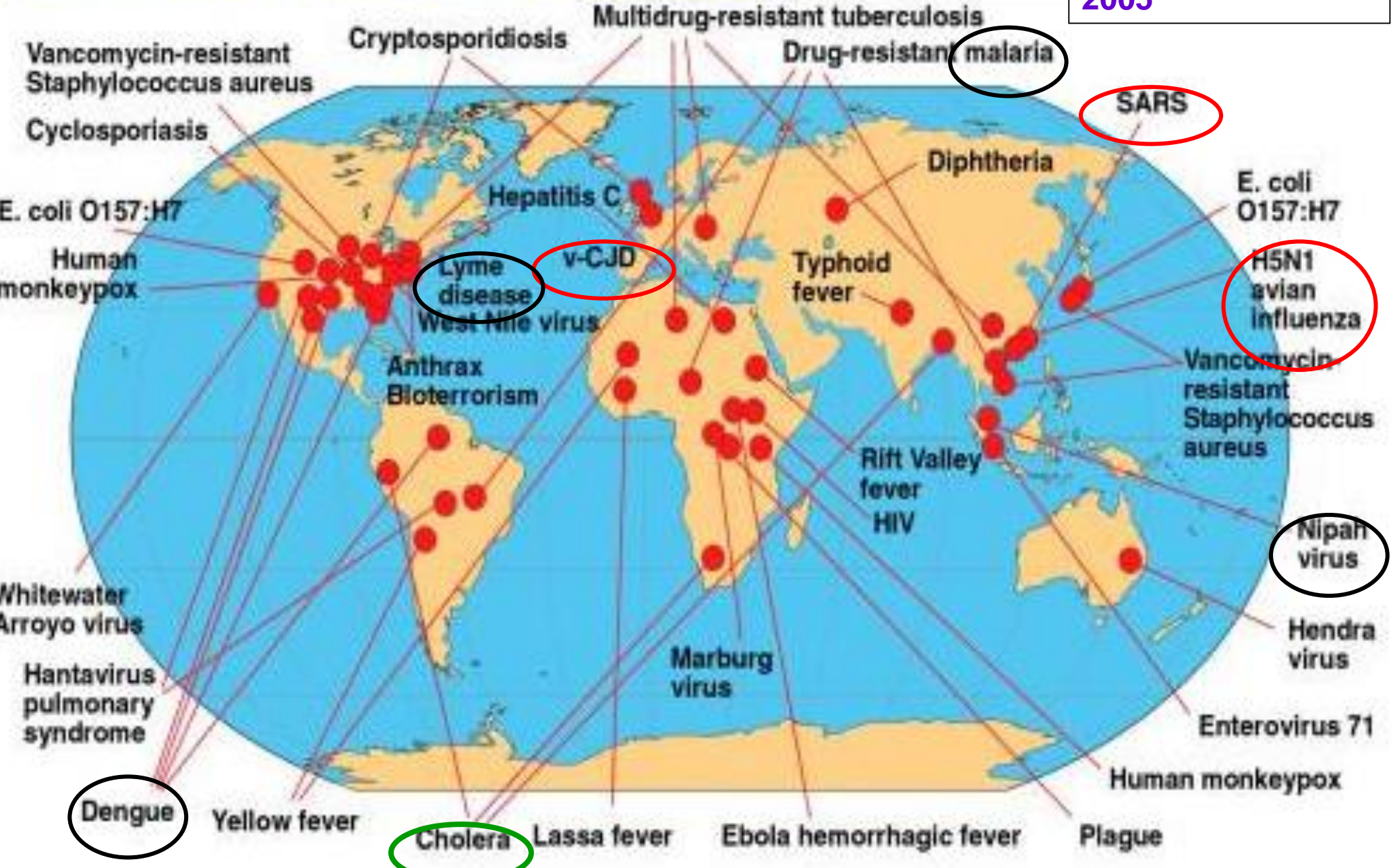
Principali Attività



- **Reparto**
- **Day Hospital/ Service/Fast track**
- **Ambulatorio in tutti H. (e poliamb.)**
- **Consulenze Infettivologiche Aziendali**
- **Monitoraggio dei farmaci antivirali (HIV HCV)**
- **Ospedalizzazione domiciliare**
- **Carceri Circondariali**
- **Task Force Immigrati**
- **GOM Stewardship, Epatopatie virali**
- **Coordinamento Dip Tec. Scientifico M.I.**
- **Cooperazione Internazionale (Uganda, Sud Africa, Ciad, Sud Sudan)**
- **Sperimentazioni Farmacologiche (Centro Nazionale e Internazionale Accreditato NIH e ISS)**
- **Laboratorio di ricerca**
- **Attivazione Servizio Infettivologico Empoli**

Examples of Emerging and Re-Emerging Infectious Disease: past 10 years

A Fauci, NIAID/NIH, 2005

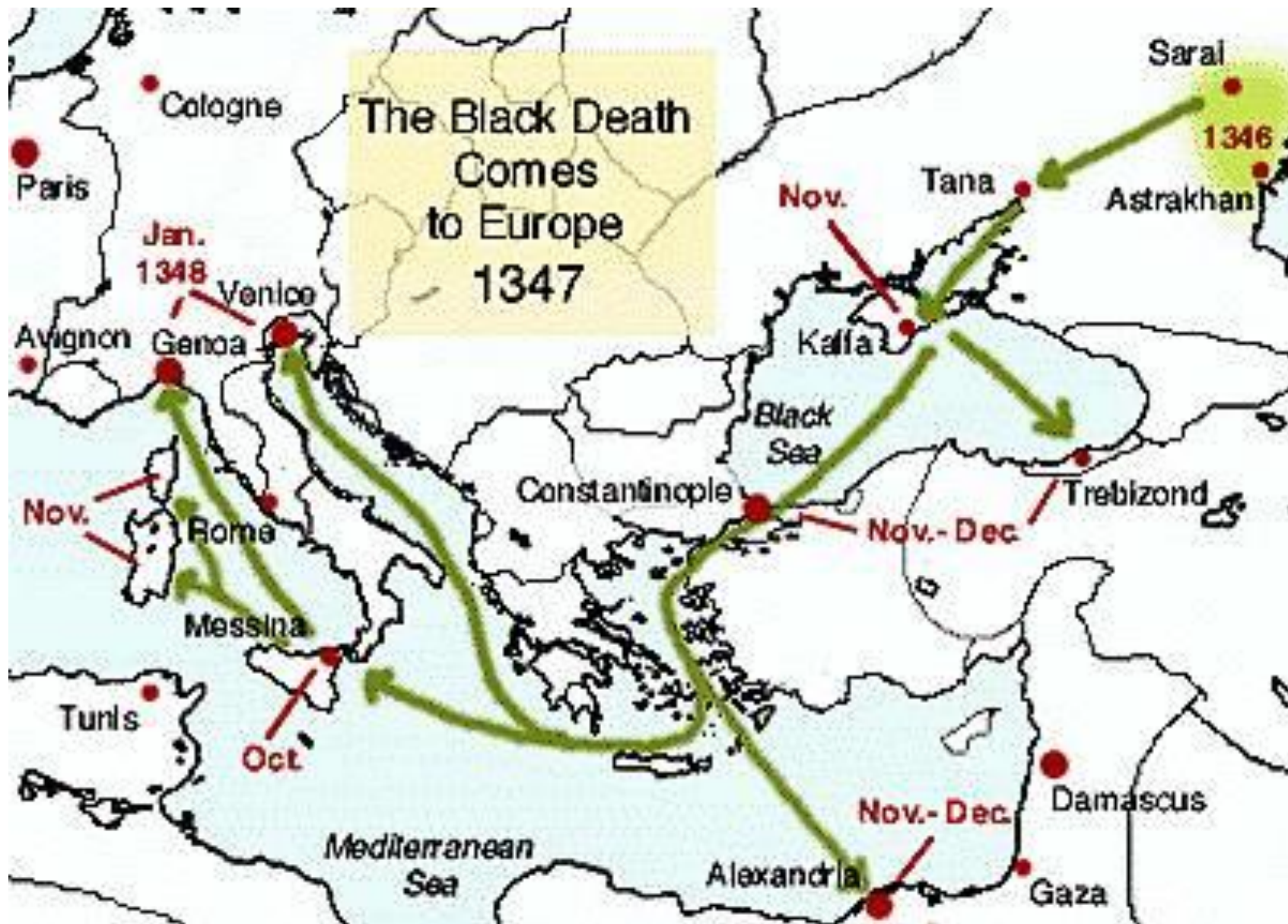




COMBAT DRUG RESISTANCE

**No action today,
no cure tomorrow**



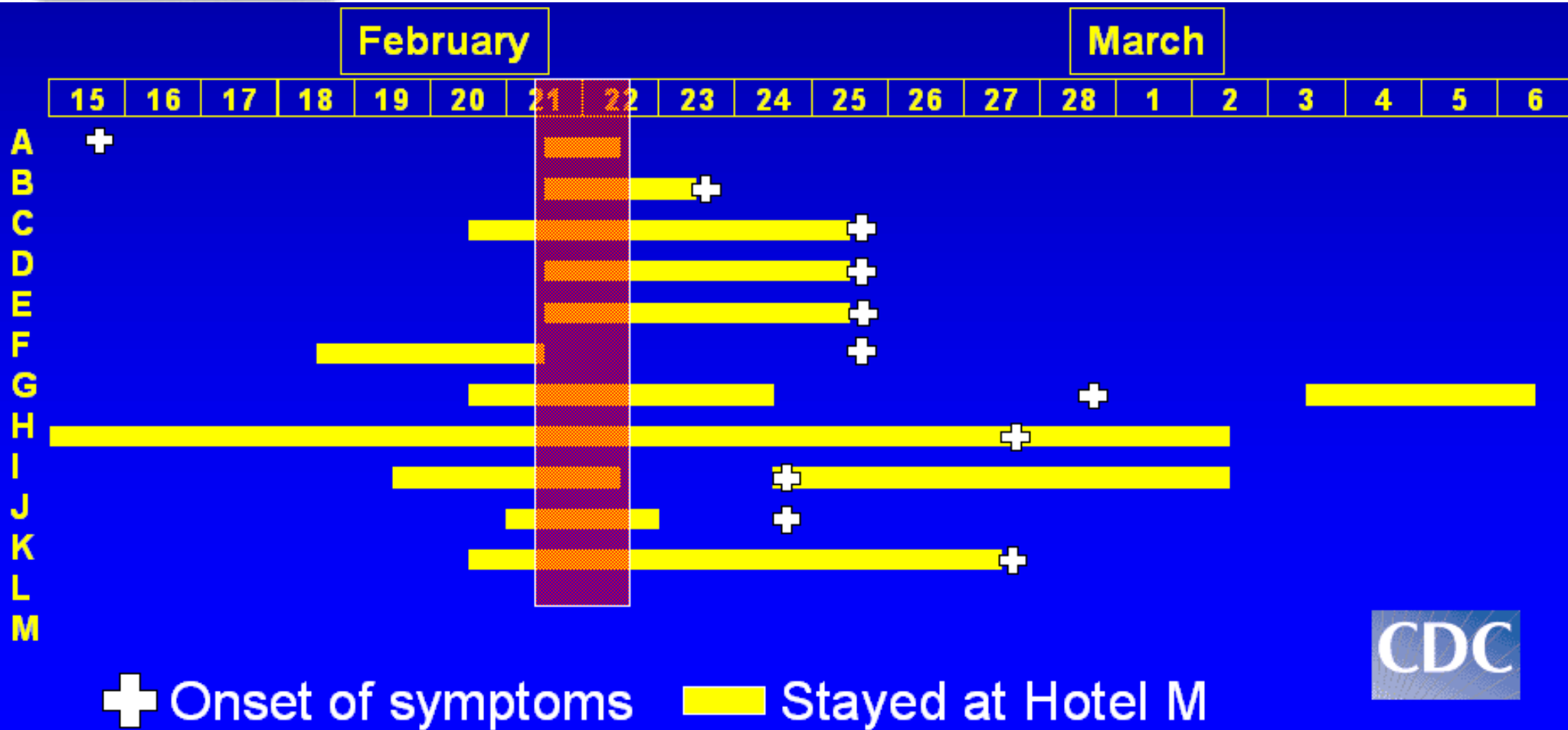


1347 → 1353: 1/3 Pop Europa, 4/5 Pop. Firenze

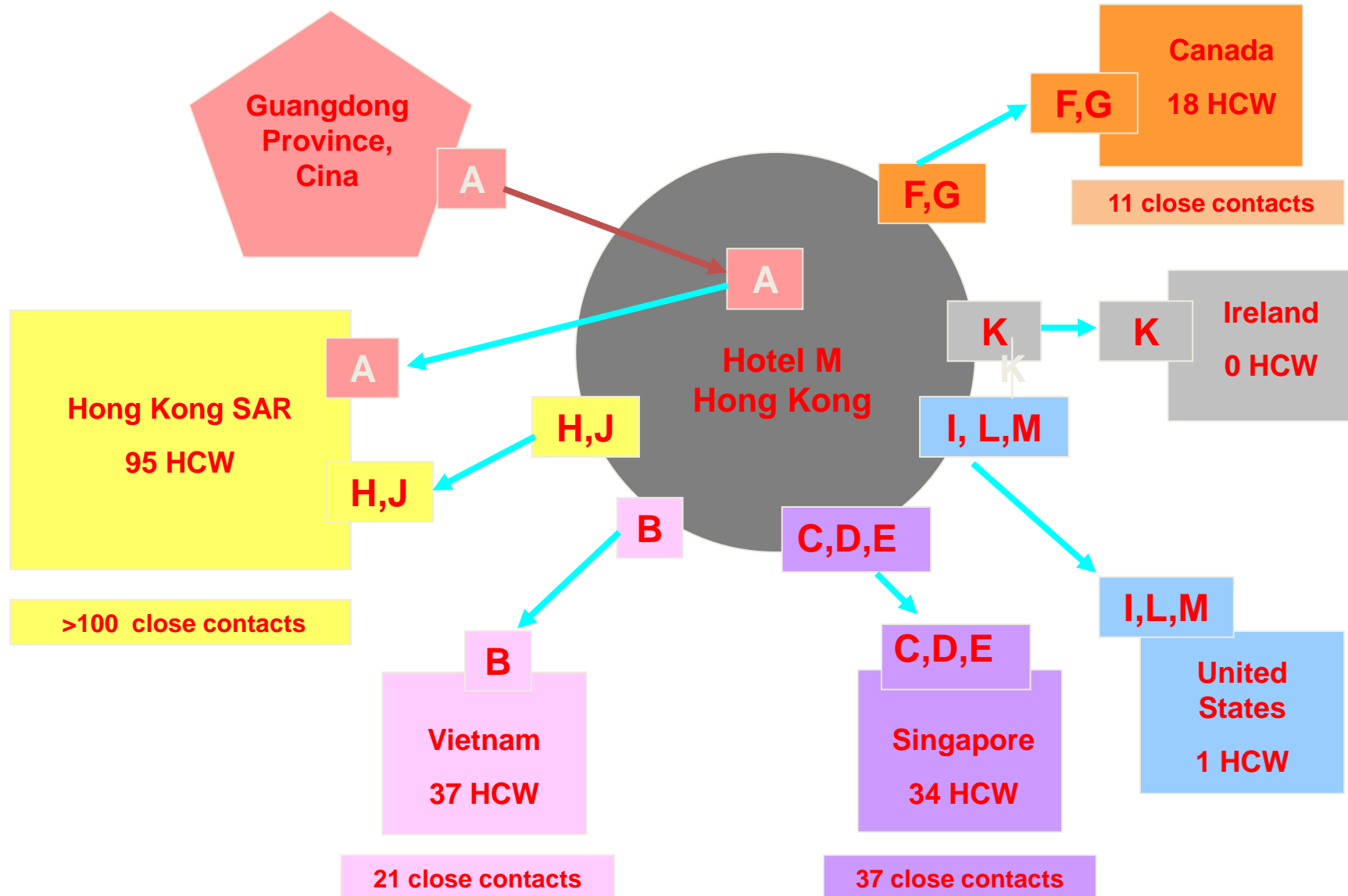


SARS

The Hong Kong connection: Hotel Metropol, nono piano, CASI PRIMARI



L'innescò della catena di contagio "globalizzata" del coronavirus. Hong Kong, Hotel Metropol



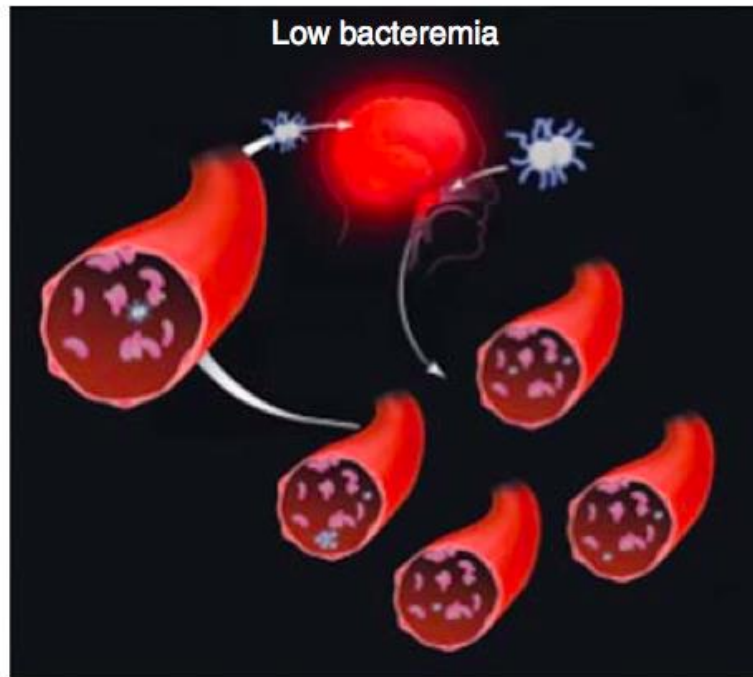
Il clonal complex 11: un ceppo ipervirulento

- L'epidemia in Toscana è causata da un ceppo di *N. meningitis* di sierogruppo C, complesso clonale 11 (cc-11);
- Sono state riportate epidemie in numerosi paesi (Italia, Norvegia, Francia, Germania, USA, Messico...), in giovani adulti e caratterizzate da una elevata incidenza di shock settico, e di conseguenza da una elevata letalità;
- Lo shock settico con *purpura fulminans*, riportato nel 10-20% dei casi di Infezione Invasiva da Meningococco, arriva fino al 50% in caso di cc-11;
- La letalità, solitamente attorno al 5-10%, si alza fino al 35% in caso di cc-11.

TABLE 4. Association of clone complexes with disease and serogroup, adjusted for country and year

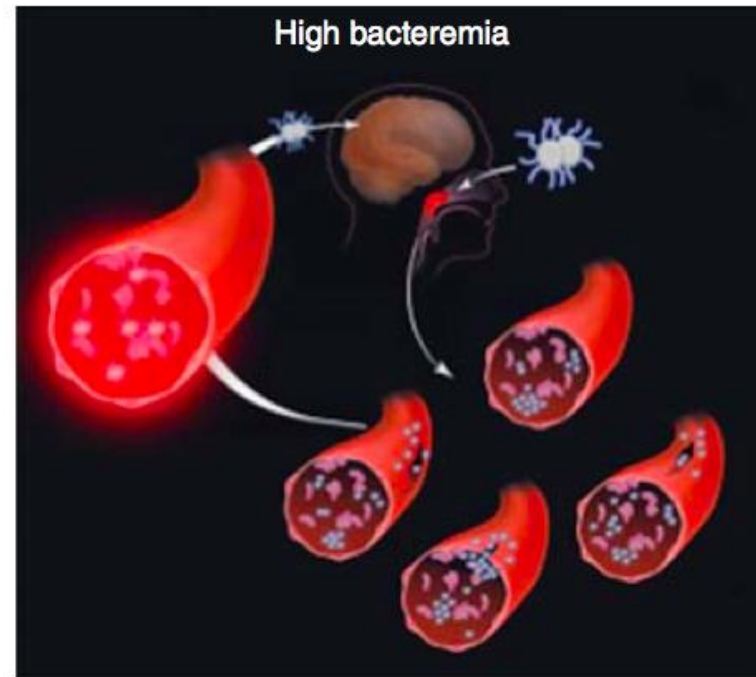
Clone complex	No. of isolates		Disease association odds ratio (95% confidence interval)	No. of isolates of serogroup:				
	Disease	Carriage		B	C	Y	W135	Other or not serogroupable
ST-11	93	10	52 (20–135)	11	83		6	3
ST-23	7	32	0.2 (0.1–0.7)	4		22	1	12
ST-32	54	18	0.9 (0.4–2.2)	59	4	2		7
ST-35	6	18	0.3 (0.1–1.1)	12		1		11 ^a
ST-162	16	17	0.8 (0.4–1.18)	27			2	4 ^b
ST-269	15	7	6.1 (0.5–72.8)	19		1		2
ST-41/44	44	42	1.1 (0.5–2.3)	67	2	2		15
ST-254		14	ND ^c	2				12 ^a
ST-53		14	ND	1				13 ^a
ST-92	1	11	ND	1	1	5		5
ST-8	10	1	ND	6	5			
ST-18	7	3	ND	10				

Meningitis



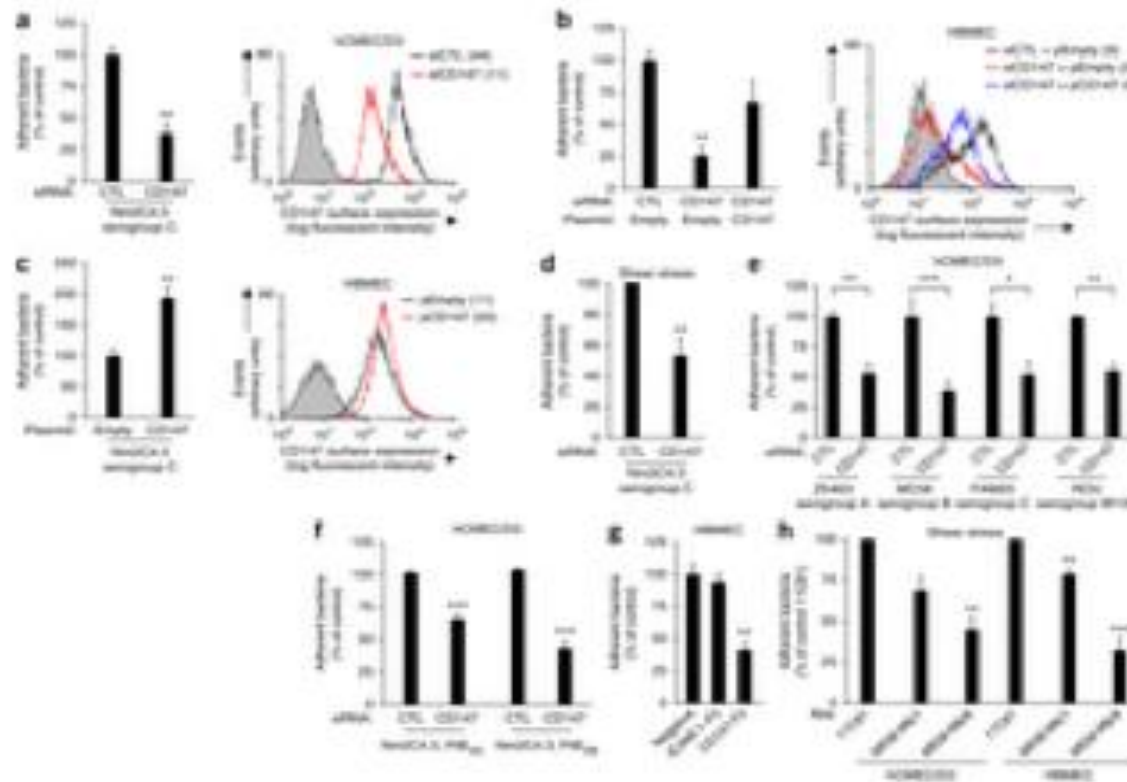
- Colonization of brain capillaries associated with uncontrolled proliferation into the CNS.
- Limited peripheral colonization associated with small purpuric lesions.

Purpura



- A large number of endothelial cells are likely to be colonized by meningococci.
- Fast and strong vascular leakage.

Figure 2: CD147 depletion, soluble CD147 and anti-CD147 antibodies inhibit *N. meningitidis* adhesion to human endothelial cells.



Bernard SC et al.: Pathogenic *Neisseria meningitidis* utilizes CD147 for vascular colonization. *Nat Med* 2014, 20:725-731

20 casi di Infezione invasiva da Meningococco

Popolazione di studio

- 20 pazienti consecutivi con Infezione Invasiva da Meningococco che si sono rivolti nel periodo Gennaio 2015-Marzo 2016 presso i DEA del Santa Maria Annunziata (Bagno a Ripoli, FI), Santa Maria Nuova (FI), San Giuseppe (Empoli, FI);
- 11 maschi (55%), età media 40 anni (da 13 a 83);
- Nessuna co-morbidità significativa;
- Due pazienti adolescenti vaccinati nel 2007-2008; una paz di 59 anno vaccinata 21 gg prima dell'esordio; i restanti non vaccinati.

20 casi di Infezione invasiva da Meningococco

Presentazione clinica

- I quadri clinici osservati sono stati:
 - Batteriemia (con febbre e scarsi sintomi sistemici) in 2 pz (10%);
 - Meningiti in 3 casi (15%);
 - Meningite e sepsi in 6 casi (30%);
 - Shock settico con *purpura fulminans* in 9 casi (45%);

N. Meningitidis: manifestazioni cliniche

20-30%

Batteriemia
senza sepsi

Meningococcemia
con purpura
fulminans senza
meningite
(PF)

10-20%

Meningococcemia
cronica

60%

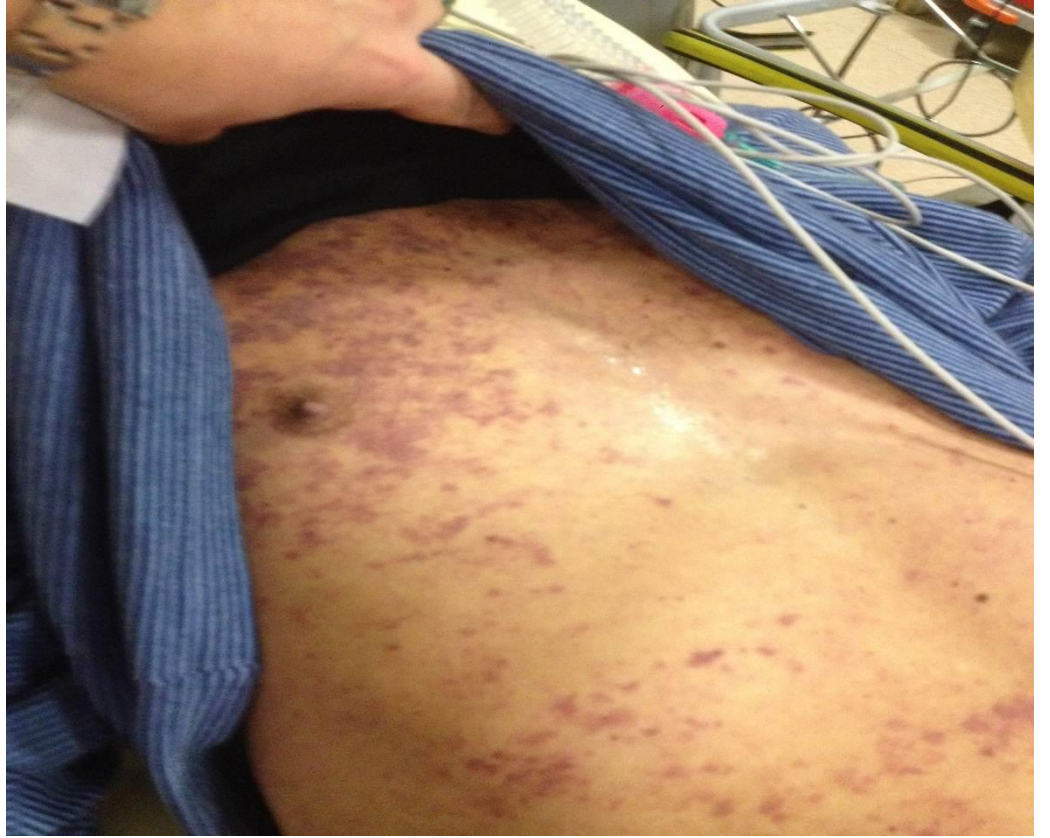
Meningite batterica acuta
epidemica senza o con
meningococcemia
(MAE)

Localizzazioni d'organo: artrite, osteomielite, endocardite,
pericardite, endoftalmite

20 casi di Infezione invasiva da Meningococco

Presentazione clinica

- Tempo medio della comparsa dei sintomi prima di rivolgersi al DEA: 37 ore (da meno di 12 a più di 72);
- Sintomi all'arrivo in DEA:
 - Febbre nel 100%;
 - Petecchie (da molto estese a rare) nel 100%;
 - Cefalea nel 94%;
 - Confusione nel 38%;
 - Rigidità nucale nel 30%;
 - Artralgie nel 19%.
- La “triade classica” (febbre, rigidità nucale ed alterazione della coscienza) era presente nel 30%.



Shock settico con *purpura fulminans*: un quadro drammatico





20 casi di Infezione invasiva da Meningococco

Gli aspetti diagnostici e filogenetici

- Una diagnosi eziologica è stata ottenuta in media in 17,5 ore;
- Le metodiche usate sono state:
 - PCR su sangue (praticata in 18 pazienti, positiva in 17, 94%);
 - PCR su liquor (13/13, 100%);
 - Esame batterioscopico su liquor (12/13, 92%);
 - Coltura su liquor (9/13, 75%);
 - Coltura su sangue (dato disponibile su 10 pz, 4/8, 50%).
- L'analisi filogenetica ha dimostrato la presenza, in 18/20 pazienti, dello stesso ceppo: finetype C: P1.5-1,10-8:F3-6: ST-11 (cc11) (dato per la cortesia della Dott.ssa Stefanelli, ISS)

Riassunto delle caratteristiche cliniche alla presentazione al DEA, diviso per quadro clinico di presentazione

Characteristics (n available data/total)	All (20)	Meningitis (3)	Meningitis/Sepsis (6)	Bacteremia (2)	<i>Purpura fulmin.</i> (9)
Male sex, (% , 20/20)	55%	33%	50%	50%	66%
Years (mean, 20/20)	40 (13-83)	37 (20-69)	45,6 (26-66)	26 (18-34)	39 (13-83)
Hours from symptoms to ED (mean, 13/20)	24	Data not available	28	15	22
MEWS at ED (mean, 13/20)	1,8	2,5	2,2	0,5	1,5
Bio-chemistry parameters:					
WBC(mean, 16/20)	13,1 x 10 ³	13,8 x 10 ³	18,0 x 10 ³	17,0 x 10 ³	6,3 x 10 ³
Platelets (mean, 16/20)	119 x 10 ³	134 x 10 ³	136 x 10 ³	170 x 10 ³	68 x 10 ³
PCR(mean, 14/20)	18	27	19	16,5	11
Procalcitonin (mean, 10/20)	80	55	22	Not perf.	127
Cerebrospinal Fluid:					
Proteins (mean, 13/13)		458 (273-737)	436 (73-840)	25 (23-29)	30 (20-40)
Cells (mean, 13/13)		4790 (248-11000)	6027 (200-18000)	5 (1-8)	5 (2-8)
Glucose (mean, 13/13)		41 (3-115)	19 (0-74)	60 (55-65)	55 (50-65)

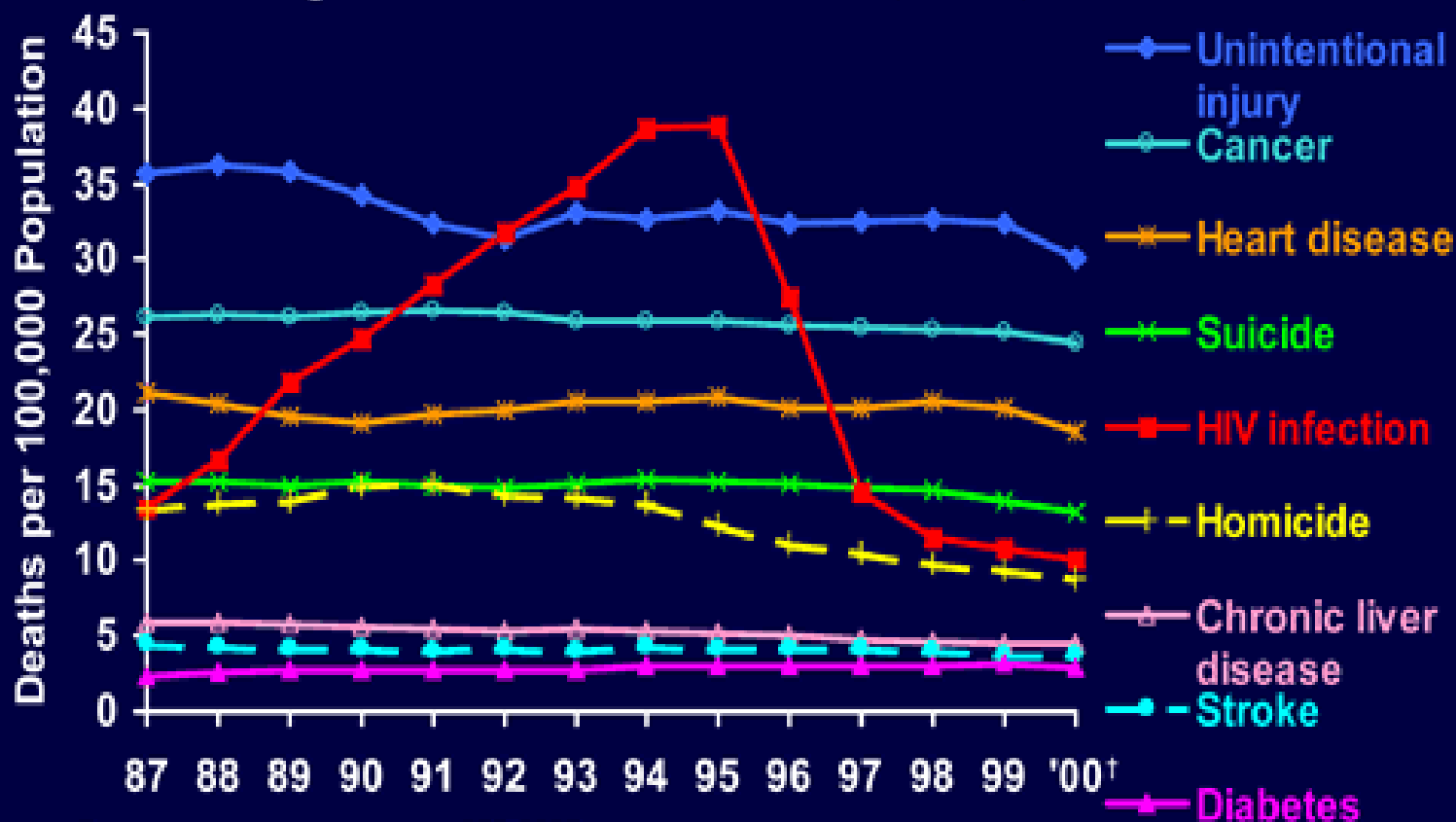
20 casi di Infezione invasiva da Meningococco

Decorso clinico ed outcome

- 3 casi (2 con batteriemia ed uno con meningite) sono stati ricoverati direttamente in Malattie Infettive, e dimessi dopo una degenza media di 11gg, senza sequele;
- Gli altri 17 pazienti sono stati ricoverati in Terapia Intensiva:
 - Tra gli 8 pazienti con meningite o meningite e sepsi: nessun decesso; pazienti dimessi dopo una degenza media in Terapia Intensiva di 6 gg. Un paziente ha avuto un ictus durante la fase di convalescenza;
 - Tra i 9 pazienti con shock settico e *purpura fulminans*: 7 decessi (letalità tra i casi di purpura fulminans 77%);
 - I decessi sono avvenuti in poche ore in 5 casi, dopo 12 e 18 giorni in altri due casi
 - I 2 pazienti sopravvissuti, uno ha avuto l'amputazione di un dito della mano; degenza di 8 ed 11 giorni in Terapia Intensiva, poi lunghi ricoveri per chirurgia ricostruttiva;

HIV e AIDS

Trends in Annual Rates of Death due to Leading Causes of Death among Persons 25-44 Years Old, USA, 1987-2000



Note: For comparison with data for 1999-2000, data for 1987-1998 were modified to account for ICD-10 rules instead of ICD-9 rules.

†Preliminary mortality data for 2000.



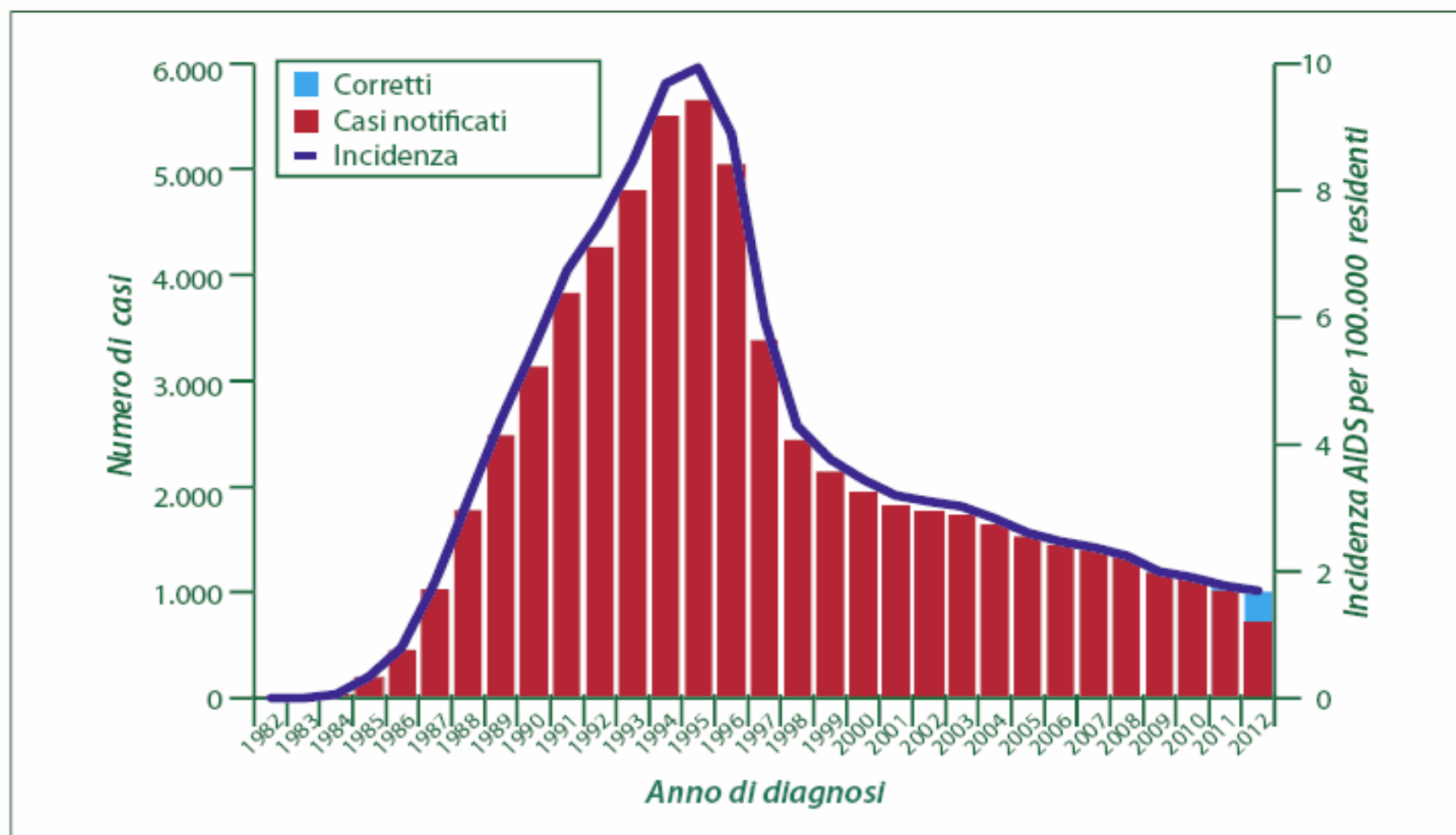
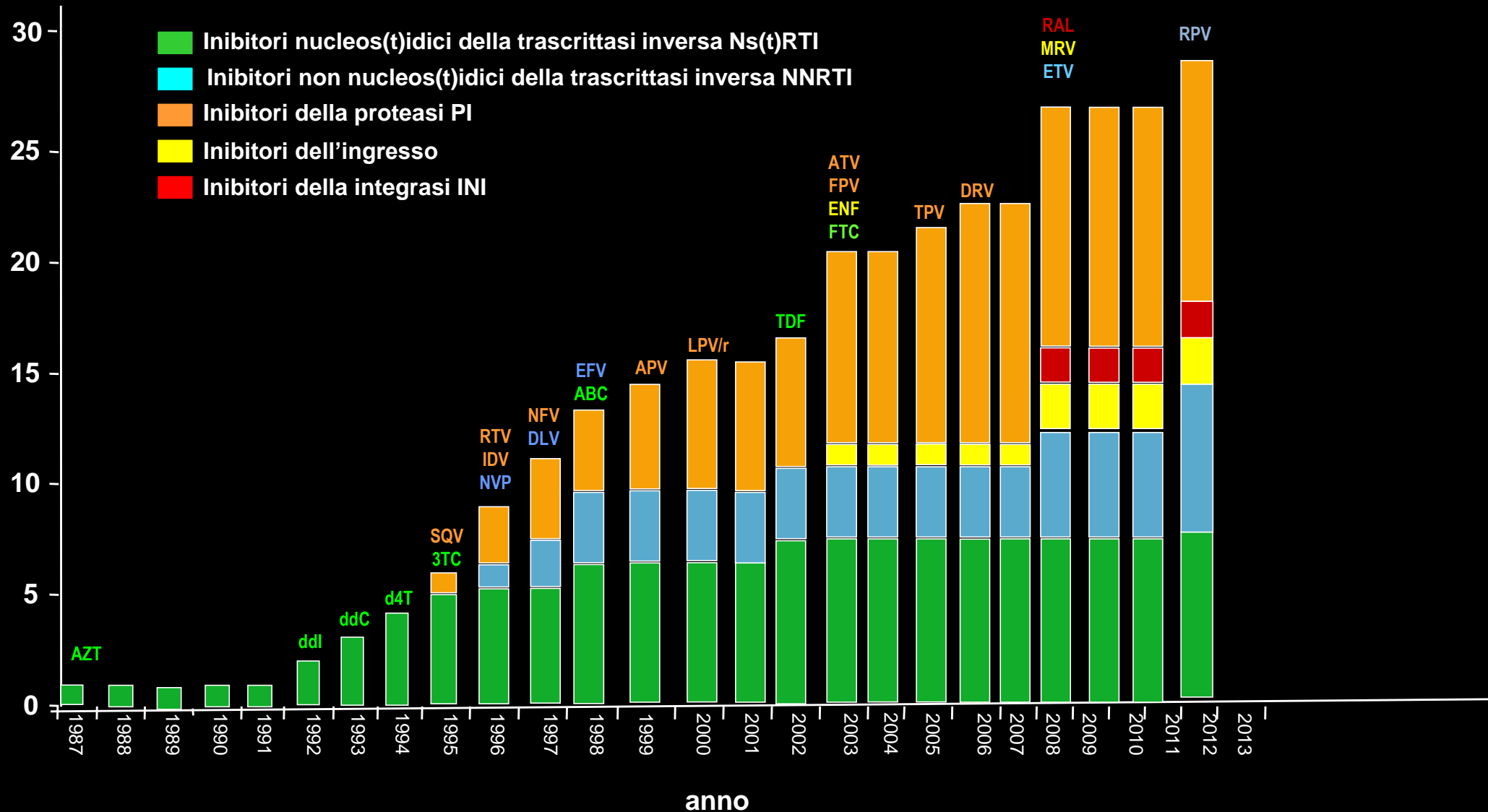


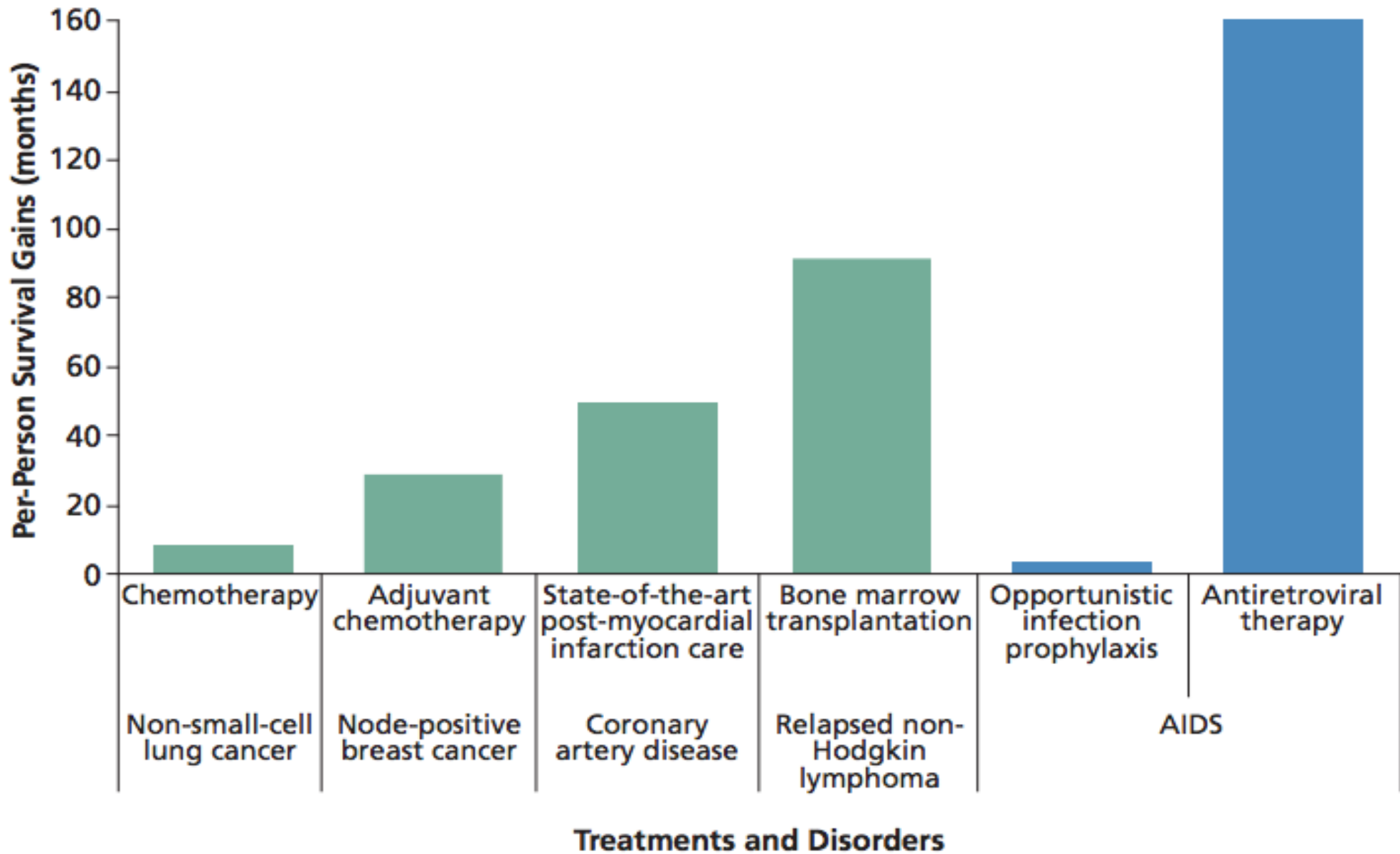
Figura 11 - Numero dei casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi (per 100.000 residenti), corretti per ritardo di notifica (1982-2012)

Disponibilità di Antiretrovirali

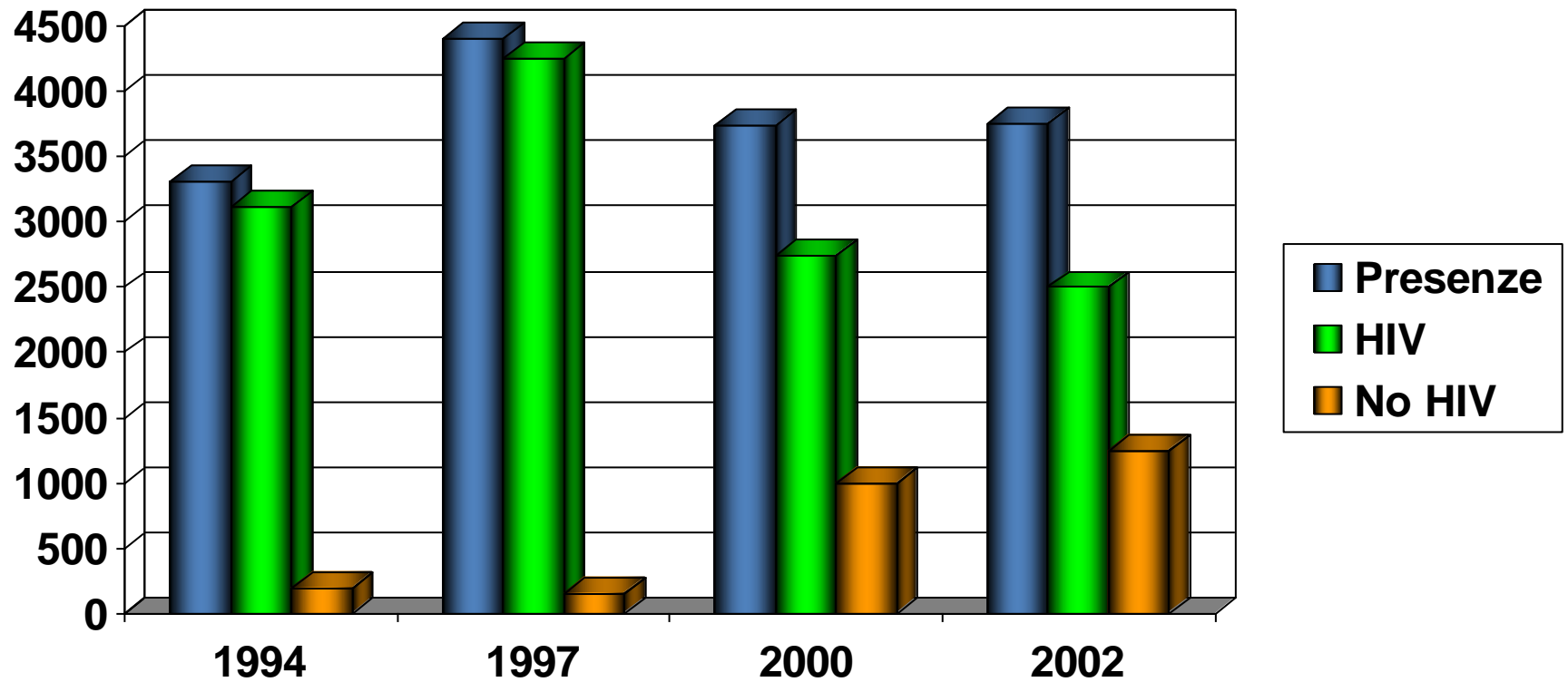
- Utilizzo più diffuso in prima linea di farmaci ad elevata barriera genetica
- 6 farmaci innovativi, potenti, relativamente sicuri, disponibili in un arco temporale breve :

Farmaci





Malattie Infettive S.M. Annunziata: Out patients



Concepts in Induction Maintenance ART

Induction

Nb drugs required
Depending on

- HIV - RNA
- CD4
- HIV DNA

2-5 log
drop

Viral load

Time

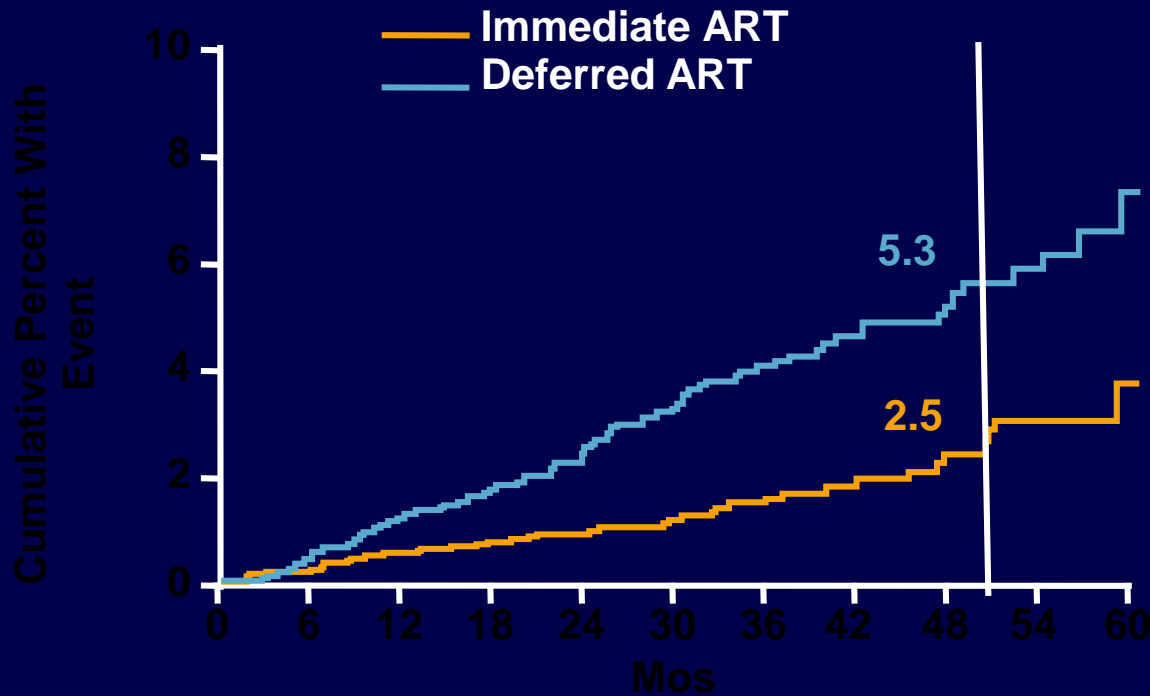
Maintenance strategy

Which antiviral potency do we need

- to maintain viral suppression
- CD4 above 500 /mm³
- without enlarging reservoir ?

Which markers can we use ?
Viral DNA ?
IMMUno markers ?

START: Primary Outcome



- 57% reduced risk of serious events or death with immediate ART
- 68% of primary endpoints occurred in pts with CD4+ cell counts > 500 cells/mm³

Primary Endpoint	Immediate ART	Deferred ART
No. with event (%)	42 (1.8)	96 (4.1)
Rate/100 PY	0.60	1.38
HR (immediate/deferred)	0.43 (95% CI: 0.30-0.62; P < .001)	

START: Reduced Risk of Cancers With Immediate ART

Cancer Event	Immediate ART	Deferred ART
Kaposi's sarcoma	1	11
Lymphoma, NHL + HL	3	10
Prostate cancer	2	3
Lung cancer	2	2
Anal cancer	1	2
Cervical or testis cancer	1	2
Other types*	4	9
Total	14	39

*Immediate ART: squamous cell carcinoma, plasma cell myeloma, bladder cancer, fibrosarcoma. Deferred ART: gastric adenocarcinoma, breast cancer, ureteric cancer, malignant melanoma, myeloid leukemia, thyroid cancer, leiomyosarcoma, liver cancer, squamous cell carcinoma of head and neck.

Demographic characteristics in 135 HIV+/HPV+ women who underwent to colposcopy and risk factors for cervical lesions

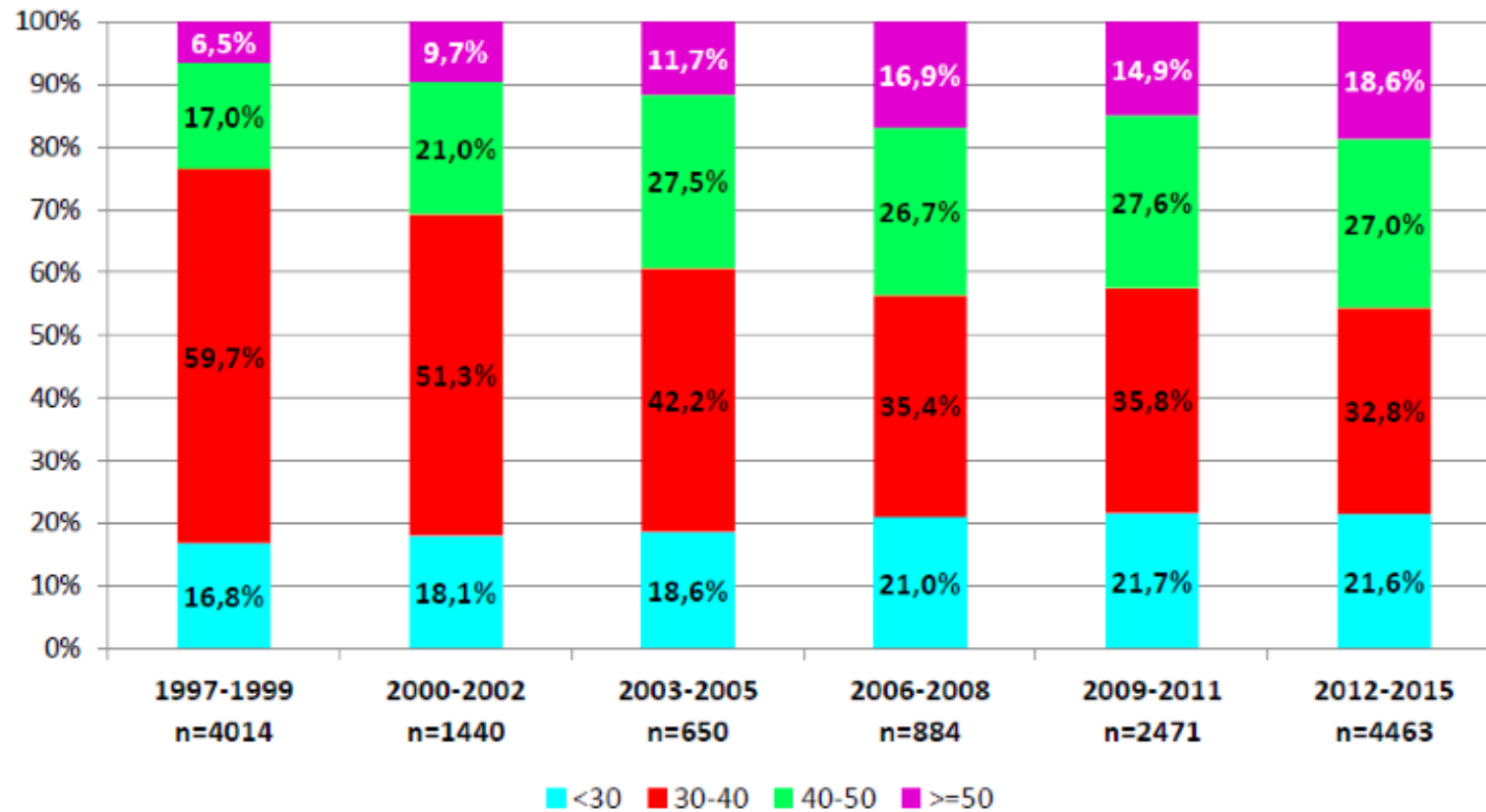
	Women with lesions	Women without lesions	OR	IC
Mean CD4:				
At examination	494 (59-1137)	622 (114-1628)	0,998	0,997-1,000
Nadir	216 (8-558)	246 (7-509)	0,999	0,996-1,001
Tobacco (%):				
No	10/44 (23)	47/91 (52)	1	
1-20 sig/day	23/44 (52)	39/91 (43)	2,772	1,179-6,519
>20 sig/day	11/44 (25)	5/91 (5)	10,340	2,938-36,392
Co-infections:				
HCV-Ab+ (%)	24/44 (55)	30/91 (33)	2,440	1,168-5,099
HBV-Ag+ (%)	3/44 (7)	2/91 (2)	3,256	0,524-20,238
Other STDs (%)	21/44 (48)	29/91 (32)	1,952	0,933-4,082

Other factors analyzed and not significant:

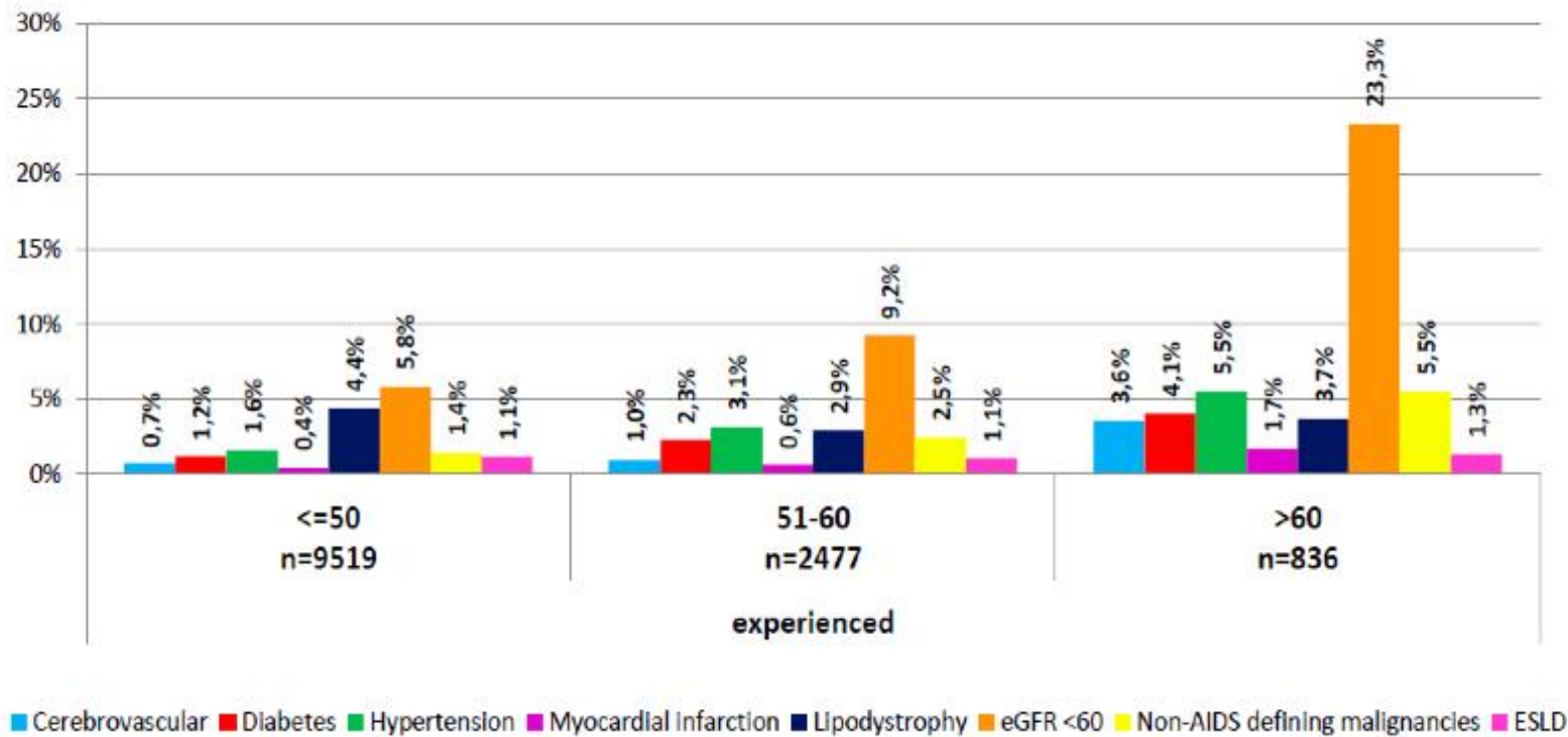
- Viral load;
- Being in ART;
- HPV genotypes and presence of multiple genotypes;
- Risk factor for HIV acquisition



Age strata at enrollment according to calendar period



Prevalence of different non-AIDS related co-morbidities at different age strata in ART - treated patients



Drug-drug interactions

ARVs and antihypertensives	Hypertension/heart failure agents	PIs			NNRTIs				INIs		
		ATV	DRV	RTV	EFV	ETV	NVP	RPV	DTG	EVG/COBI	RAL
	Enalapril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Furosemide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Indapamide	■	■	■	■	■	■	◆	◆	■	◆
	Lisinopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Losartan	■	■	■	■	■	◆	◆	◆	■	◆
	Perindopril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Ramipril	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
ARVs and calcium channel blockers	Calcium channel blockers	PIs			NNRTIs				INIs		
		ATV	DRV	RTV	EFV	ETV	NVP	RPV	DTG	EVG/COBI	RAL
	Amlodipine	■	■	■	■	■	■	◆	◆	■	◆
	Diltiazem	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	◆
	Felodipine	■	■	■	■	■	■	◆	◆	■	◆
	Nicardipine	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	◆
	Nifedipine	■	■	■	■	■	■	◆	◆	■	◆
	Nisoldipine	■	■	■	■	■	■	◆	◆	■	◆
	Verapamil	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	◆

ARV, antiretroviral; ATV, atazanavir; COBI, cobicistat; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; ETV, etravirine; EVG, elvitegravir; INI, integrase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP, nevirapine; PI, protease inhibitor; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine; RTV, ritonavir

Adapted from <http://www.hiv-druginteractions.org>

Oct 2015

Marta Boffito, personal communication

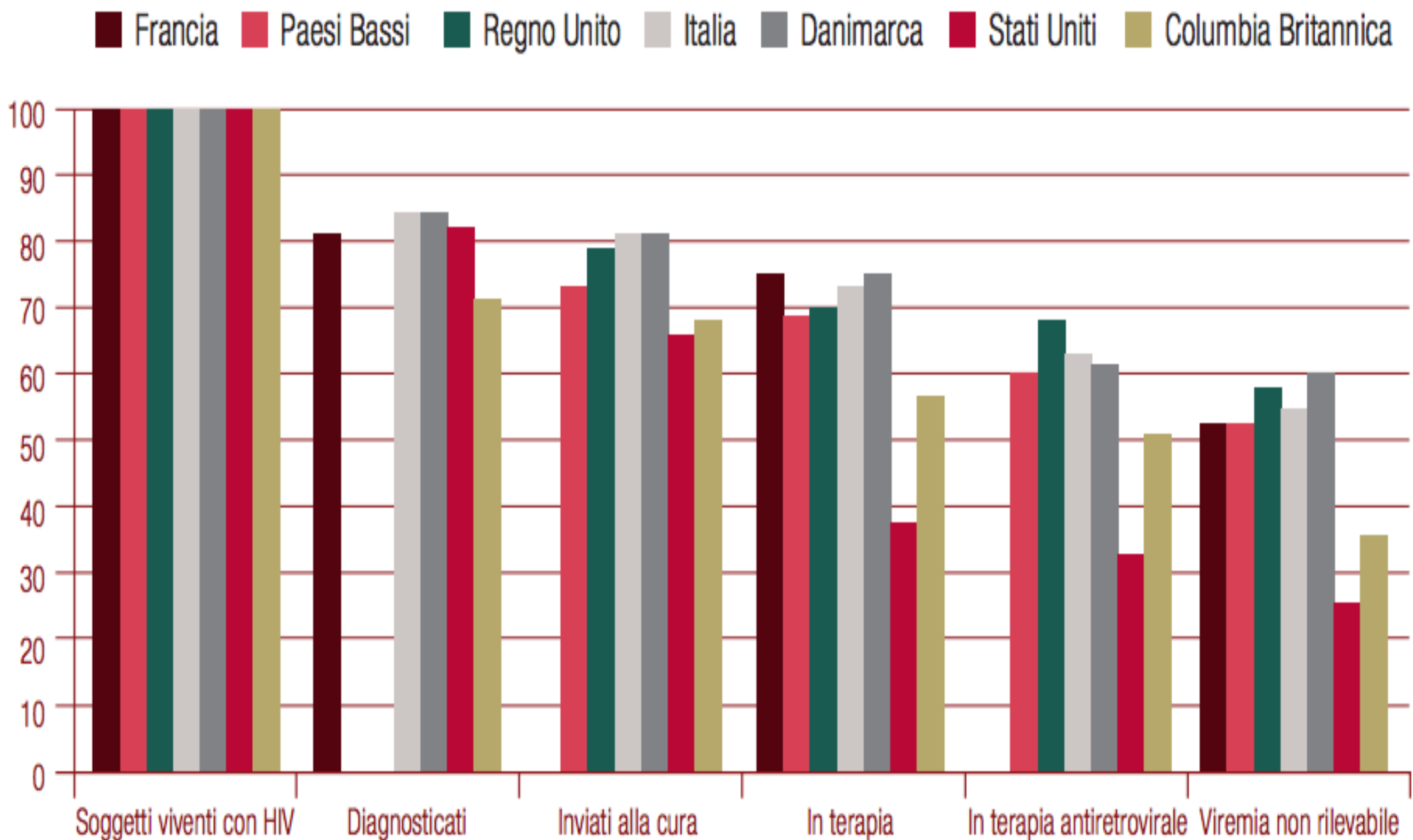


Figura 1 L'analisi di confronto della *HIV Cascade* mostra marcate disegualianze nella cura dell'HIV tra i diversi Paesi.

Struttura del file excel in uso presso la Farmacia Ospedaliera

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
1	n. cartella amb	cognome	nome	data nasc	ANIMATO, STP, altro	TIPOLOGIA TERAPEUTICO	Farmaco	mq terapia x confezione	ecologia	ass	Copertura terapeutica fino al	DATA inizio contegg	DATA ULTIMA CONSEGNA	N. CONF dalla data inizio conteggio a 31-12-2014	gen-15	feb-15	mar-15	apr-15	mag-15	giu-15	lug-15	ago-15	set-15	ott-15	nov-15	dic-15	note cambio
2	2	*****	*****	07-lug-62	1° AI		30	darunavir	PI		17/11/2015	18-set-15	18-set-15	0										2			
3	2	*****	*****	07-lug-62	1° AI		30	ritonavir	PI(b)		17/11/2015	18-set-15	18-set-15	0										2			
4	2	*****	*****	07-lug-62	1° AI		30	emtricitabina + tenofovir	ass. nrti		17/11/2015	18-set-15	18-set-15	0										2			
5	6	*****	*****	18-nov-56	1° AI		30	darunavir	PI		21/11/2015	24-giu-15	24-lug-15								2	3					cambio
6	6	*****	*****	18-nov-56	1° AI		30	ritonavir	PI(b)		05/11/2015	09-mag-15	24-lug-15	0	0			3		3							cambio
7	6	*****	*****	18-nov-56	1° AI		30	emtricitabina + tenofovir	ass. nrti		05/11/2015	09-mag-15	24-lug-15	0	0			3		3							cambio
8	6	*****	*****	18-nov-56	1° AI		30	atazanavir	PI		07/08/2015	09-mag-15	09-mag-15	0	0			3									cambio
9	8	*****	*****	07-apr-59	CO	MP	30	etravirina	NNRTI		07/11/2015	10-feb-15	15-set-15	0	2	2	2	2			1	2					
10	8	*****	*****	07-apr-59	CO	MP	30	darunavir	PI		07/11/2015	10-feb-15	15-set-15	0	2	2	2	2			1	2					
11	8	*****	*****	07-apr-59	CO	MP	30	ritonavir	PI(b)		07/11/2015	10-feb-15	15-set-15	0	2	2	2	2			1	2					

Prescrizioni ART presso l'OSMA, 2015-2016

- Confronto tra il consumo e la relativa spesa nei periodi Gennaio-Giugno del 2015 e del 2016

Gennaio-Giugno 2015			Gennaio-Giugno 2016		
N° pazienti	Spesa complessiva	Spesa per paziente	N° pazienti	Spesa complessiva	Spesa per paziente
722	3.119.349	4.320	730	3.194.900	4.376

Il motivo principale dell'aumento dei costi è l'incremento dell'uso dei farmaci più recenti, e dal maggior uso di coformulazioni:

- Emtricitabina/tenofovir/elvitegravir/cobicistat: +200%;
- Emtricitabina /rilpivirina/tenofovir: +38%
- Dolutegravir/abacavir/lamivudina: non usato nel 2015.

Pill Refill: Analisi della viral load

	N. Patients (%) AA 513 (76%)	N. Patients (%) PA 153 (23%)	N. Patients (%) NA 7 (1%)
<20 cp/mL	456 (89)	124 (81)	3 (43)
20-200 cp/mL	47 (9)	20 (13)	3 (43)
> 200 cp/mL	10 (2)	9 (6)	1 (14)

86 %
97 %

Chiaramente, i pazienti con un elevato livello di aderenza avevano la viremia significativamente più soppressa ($p= 0.0031$)

PARTNER: Risk of HIV Transmission With Condomless Sex on Suppressive ART

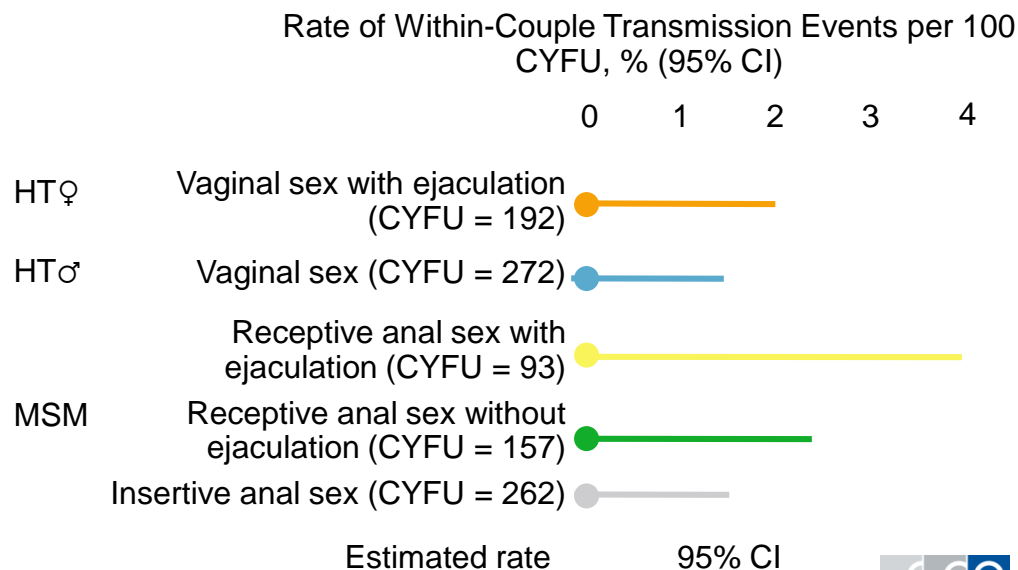
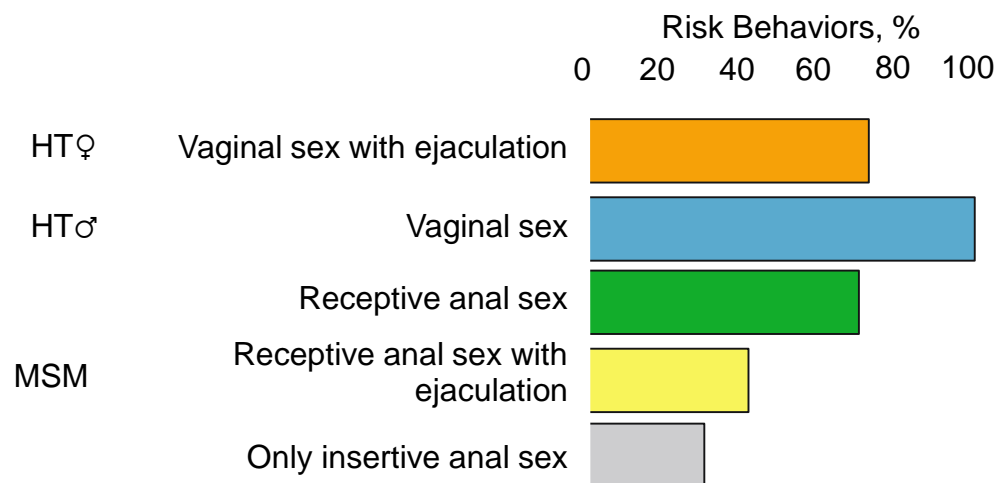
Observational study of rate of HIV transmission in heterosexual and MSM serodiscordant couples (N = 767 couples)

HIV+ partner on suppressive ART

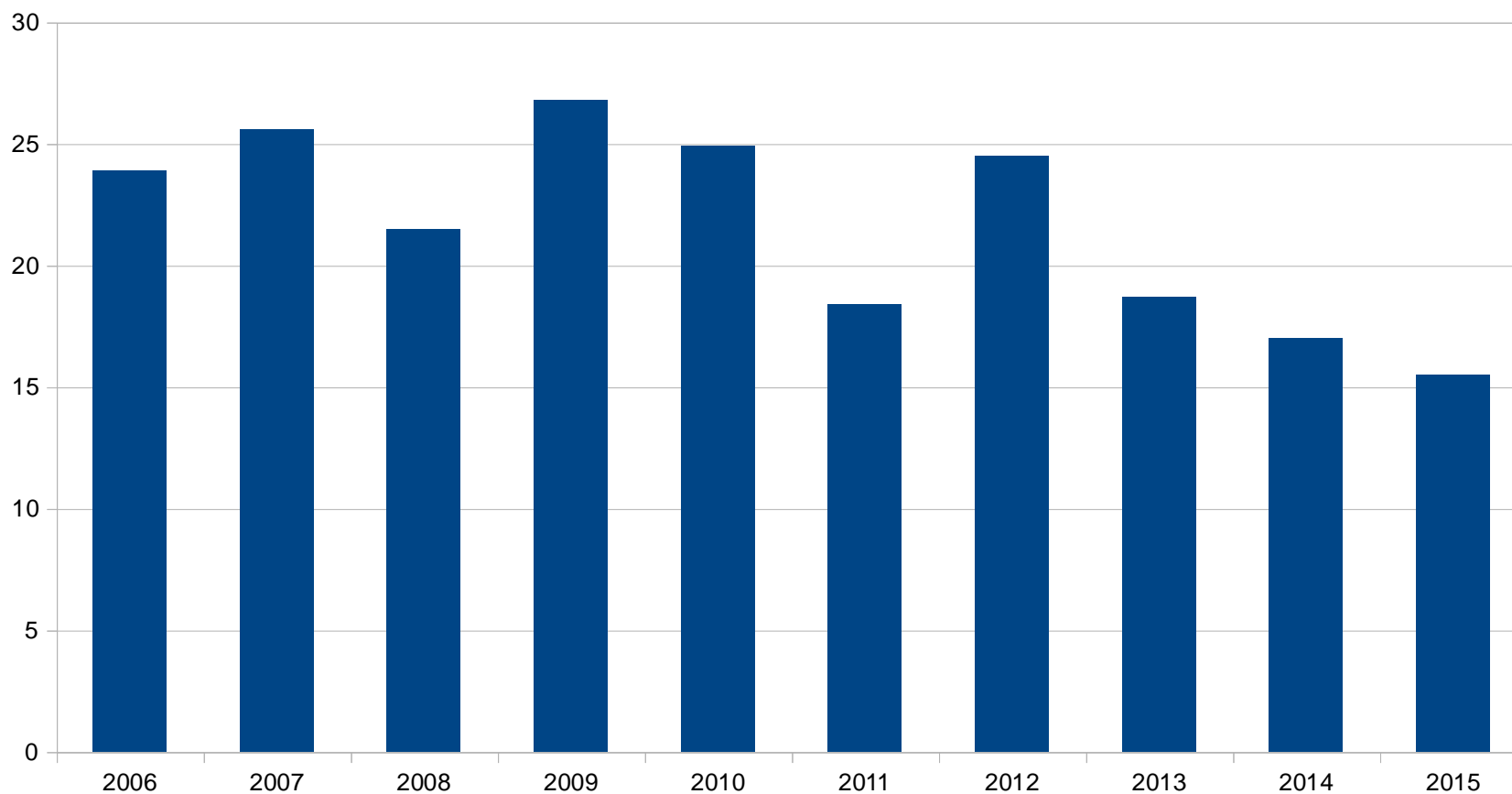
Condoms not used

No linked transmissions recorded in any couple during study period

Uncertainty over risk remains, particularly regarding receptive anal sex with ejaculation



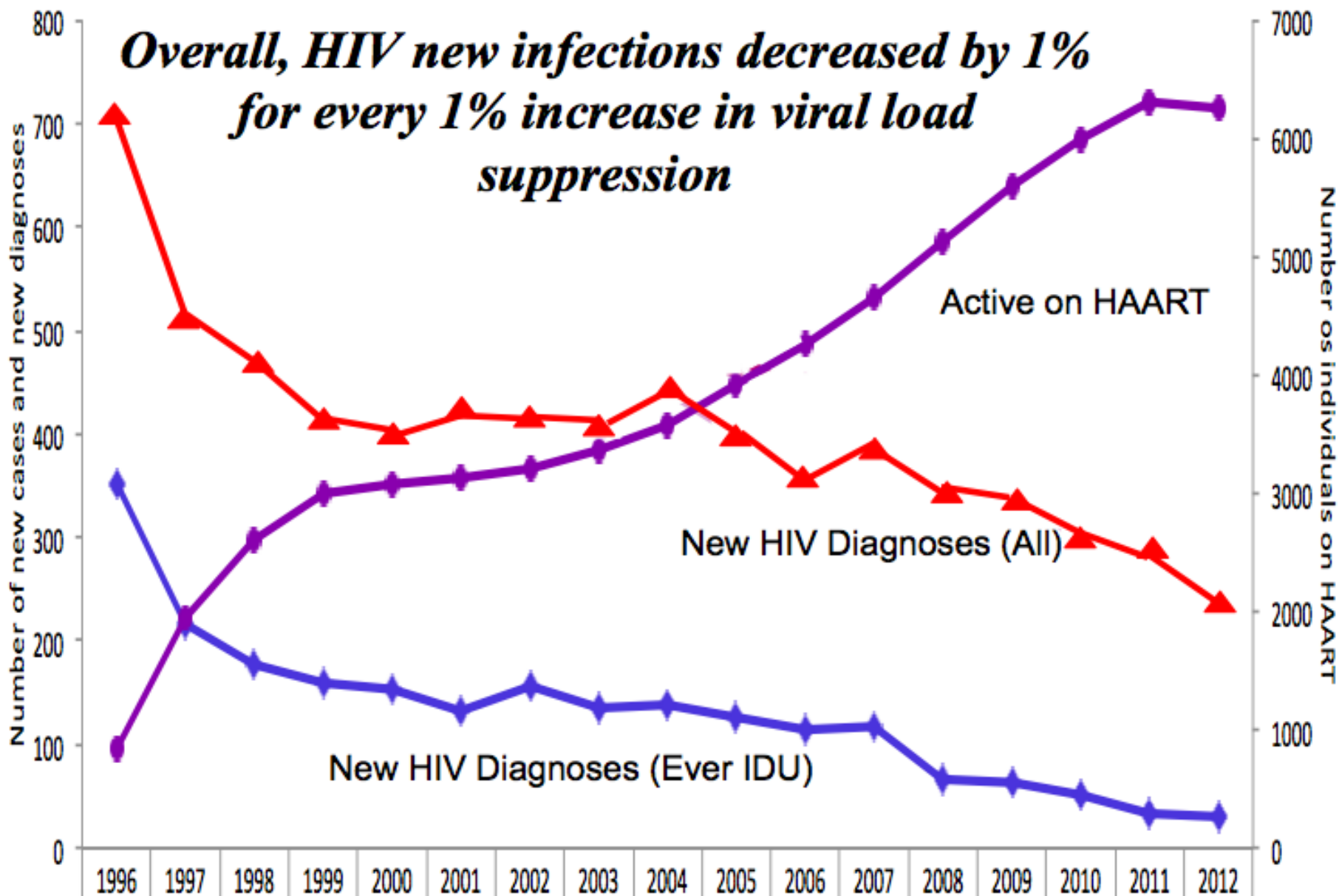
OSMA % PZ HIV POS. RICOVERO ORDINARIO



■



Overall, HIV new infections decreased by 1% for every 1% increase in viral load suppression



	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
New HIV Diagnoses	702	519	471	416	400	420	418	408	442	400	361	391	345	337	301	289	238
New HIV Diagnoses (ever IDU)	352	215	177	159	152	132	156	136	137	125	115	118	65	64	52	34	29
Active on HAART	837	1960	2596	2994	3079	3120	3211	3356	3585	3913	4256	4654	5123	5595	5999	6298	6260
HIV Prevalence	7900	8228	8593	8933	9150	9408	9690	9936	10216	10398	10566	10790	11040	11280	11500	11700	11972

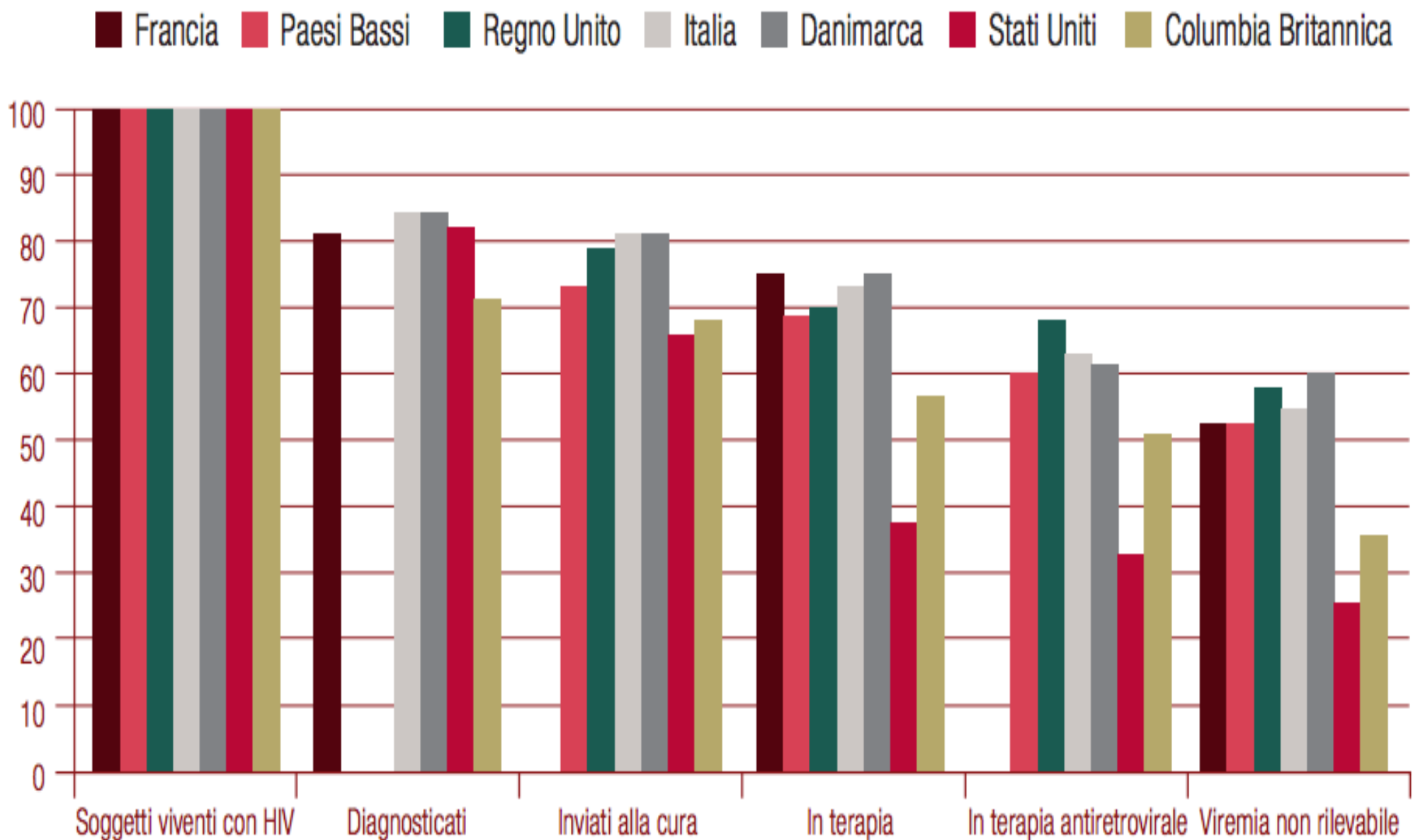
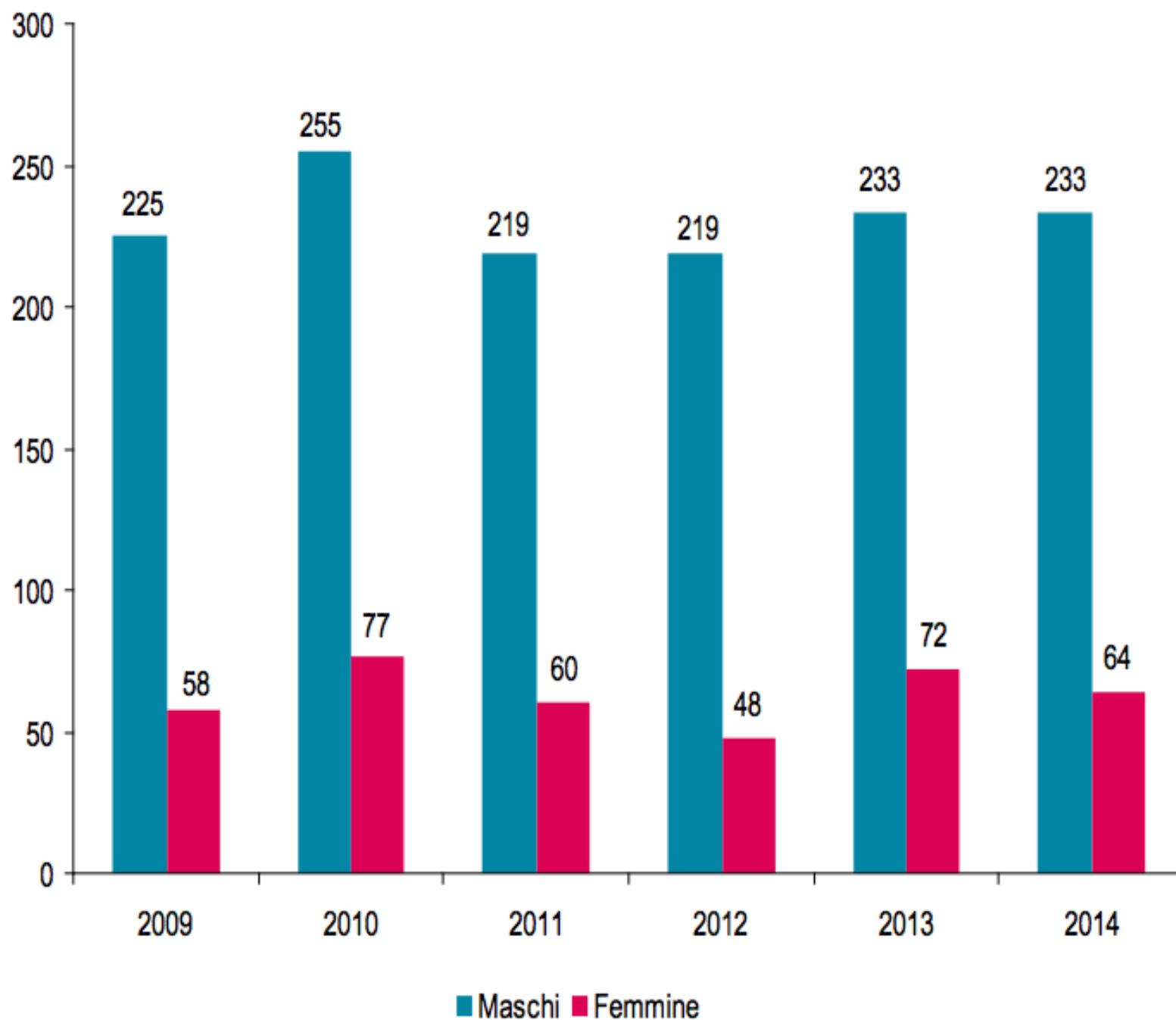
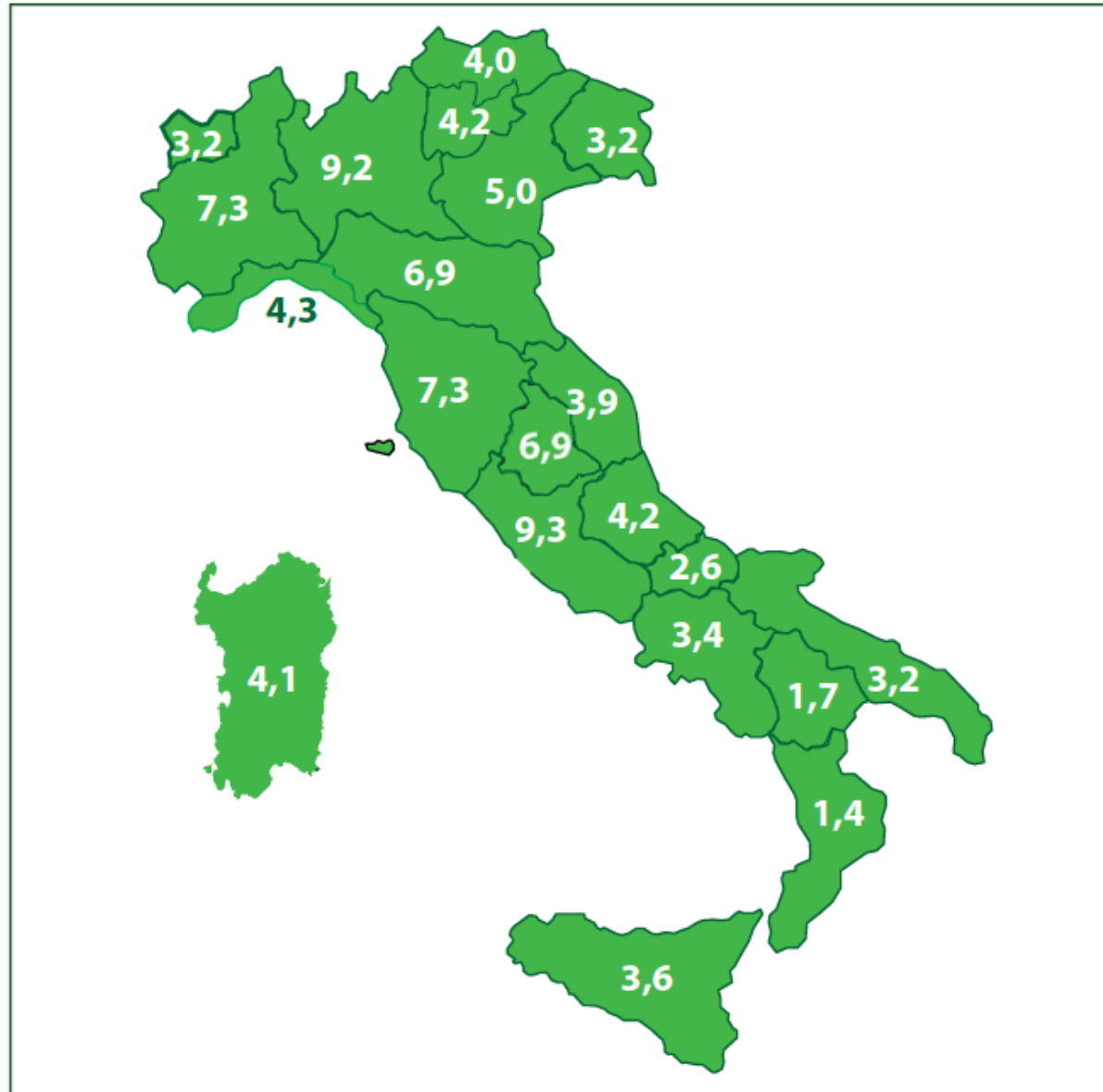


Figura 1 L'analisi di confronto della *HIV Cascade* mostra marcate diseguaglianze nella cura dell'HIV tra i diversi Paesi.

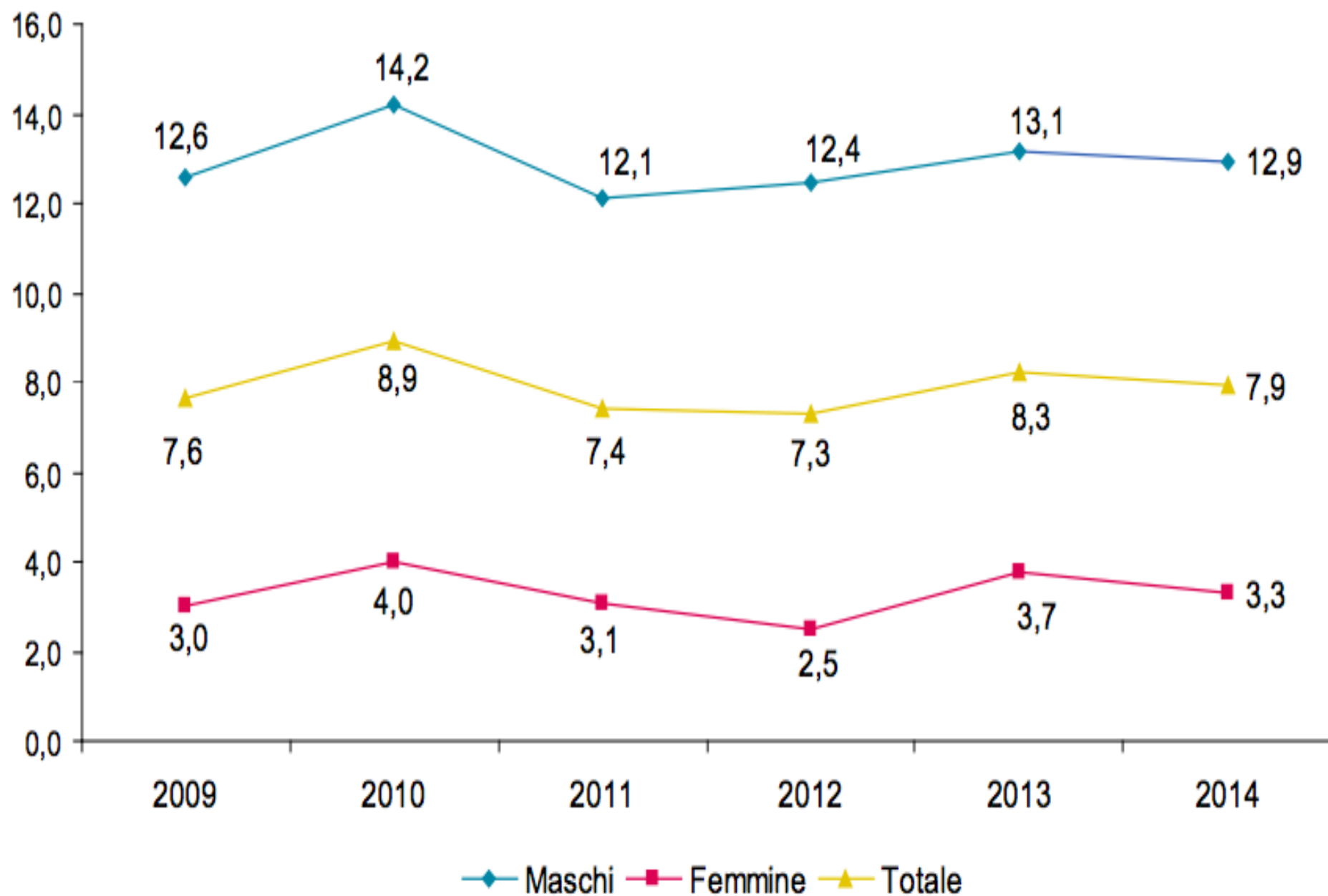
Numero di casi di HIV notificati in Toscana per genere e anno di diagnosi.



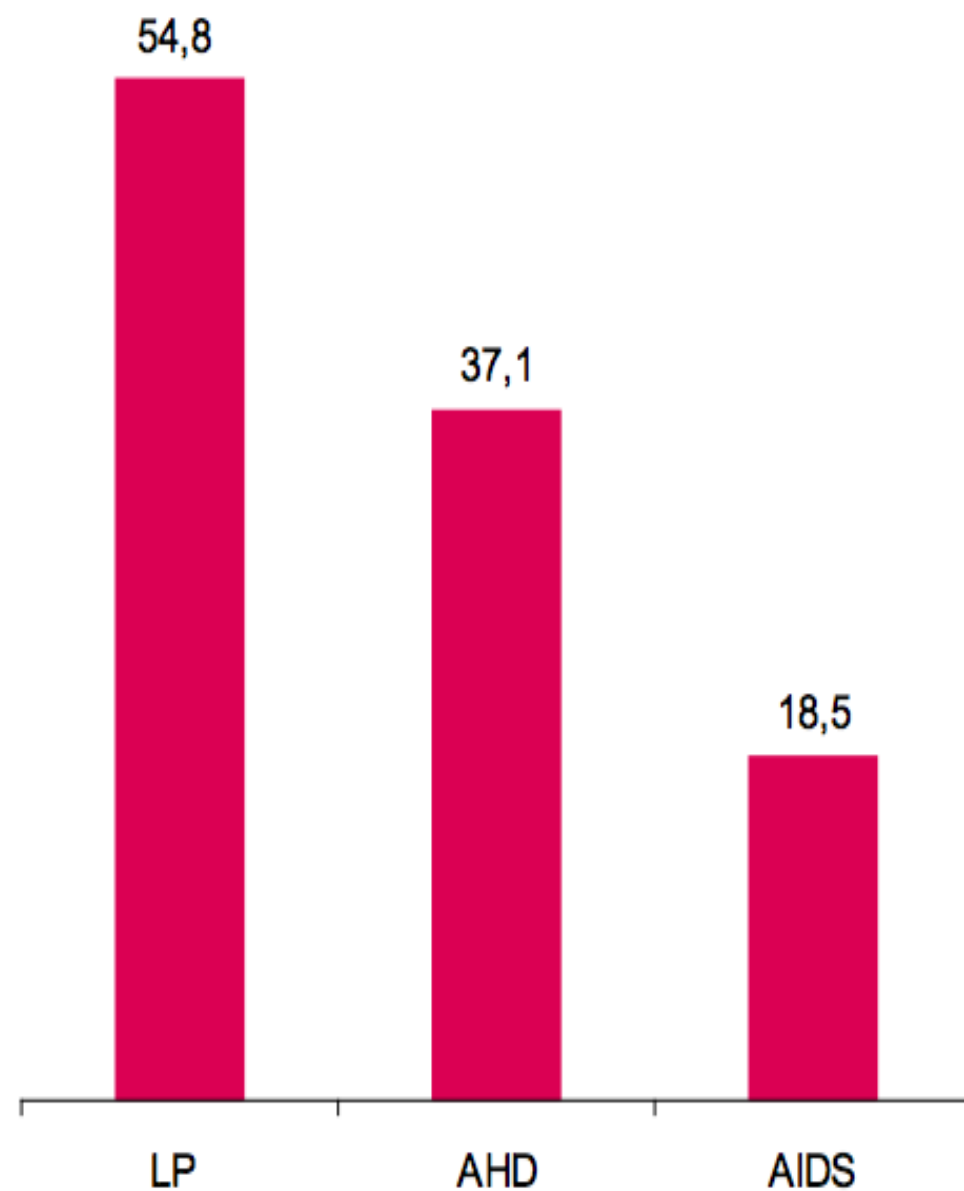
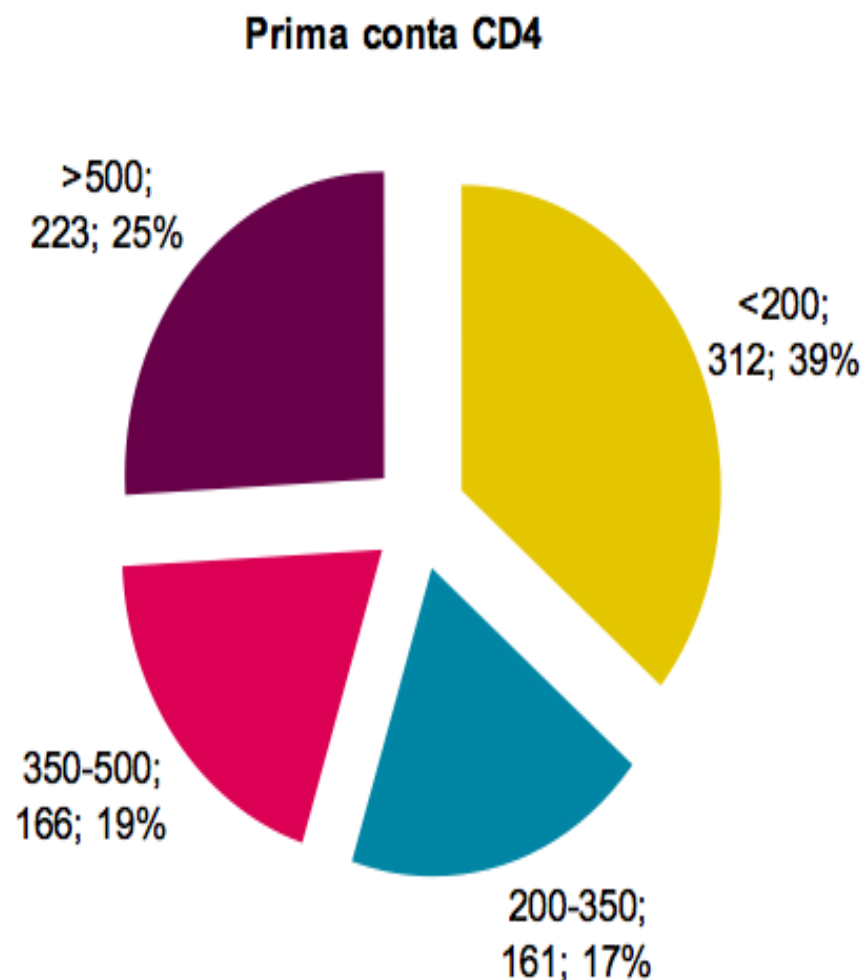


Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti) per regione di residenza (2013)

Tasso di notifica di HIV (per 100.000 residenti) per genere e anno di diagnosi.



Quadro clinico e immunologico dei casi adulti di HIV notificati in Toscana.



LP: numero di CD4 < 350 cell/ μ L o patologia indicativa di AIDS.

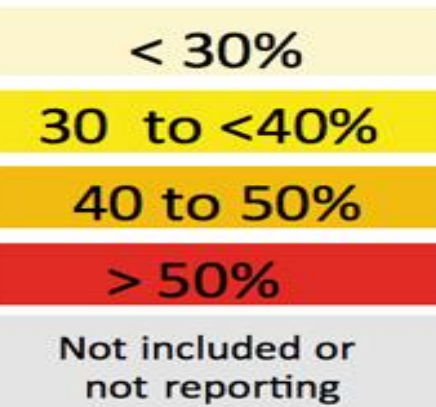
AHD: numero di CD4 < 200 cell/ μ L o patologia indicativa di AIDS.

AIDS E INFEZIONI OPPORTUNISTICHE DEL SNC NEL 2016

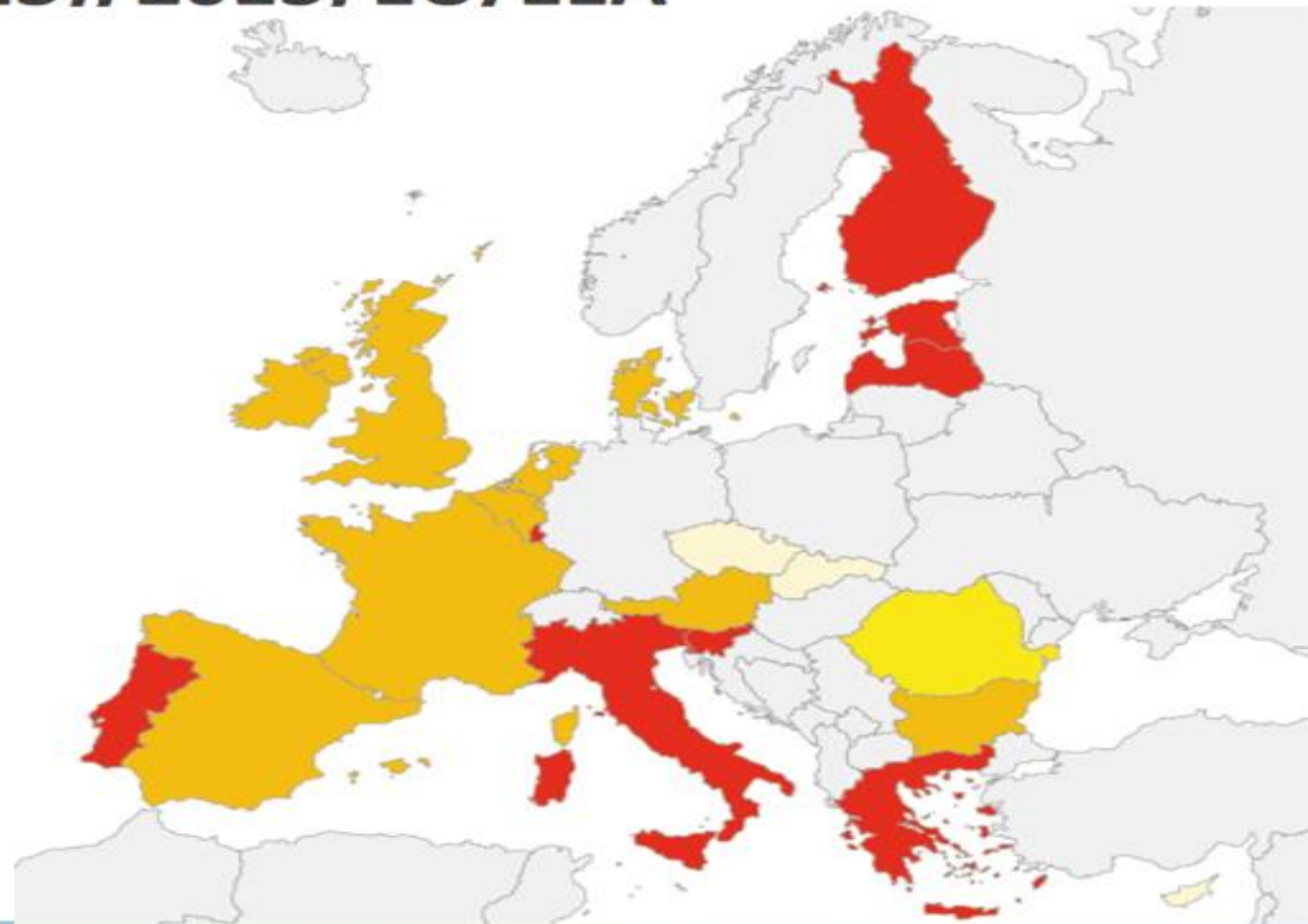
M Di Pietro[°], B. Del Pin[°], F. Baragli[°], L.
Mecocci[°], PL. Blanc[°], F. Mazzotta[°]

[°]SOC di Malattie Infettive, O. S.M. Annunziata

Proportion of HIV cases diagnosed late (CD4 < 350 cells/mm³), 2013, EU/EEA



Non-visible countries



18-25
NOVEMBER
**EUROPEAN
HIV-HEPATITIS
TESTING
WEEK**
TEST.TREAT.PREVENT.
www.testingweek.eu



HIV in Europe
Working Together for Optimal
Testing and Earlier Care

A large horizontal banner with a green and blue background. The text is white and blue. On the left, it says 'European HIV-Hepatitis Testing Week' and '18 - 25 November 2016'. In the center, it says 'GET INVOLVED»'. On the right, there is a smaller version of the '18-25 NOVEMBER EUROPEAN HIV-HEPATITIS TESTING WEEK' logo.

European HIV-Hepatitis
Testing Week
18 - 25 November 2016

GET INVOLVED»

18-25
NOVEMBER
**EUROPEAN
HIV-HEPATITIS
TESTING
WEEK**
TEST.TREAT.PREVENT.
www.testingweek.eu

grazie per l'attenzione