

Correlati d'infezione e caratterizzazione molecolare di HIV,HBV e HCV in detenuti HIV-1 infetti

Stefano Buttò, PhD.

Centro Nazionale AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Agorà Penitenziaria 2016
Congresso Nazionale degli Operatori Sanitari Penitenziari
Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-16 Settembre 2016**



HIV, HBV and HCV global data

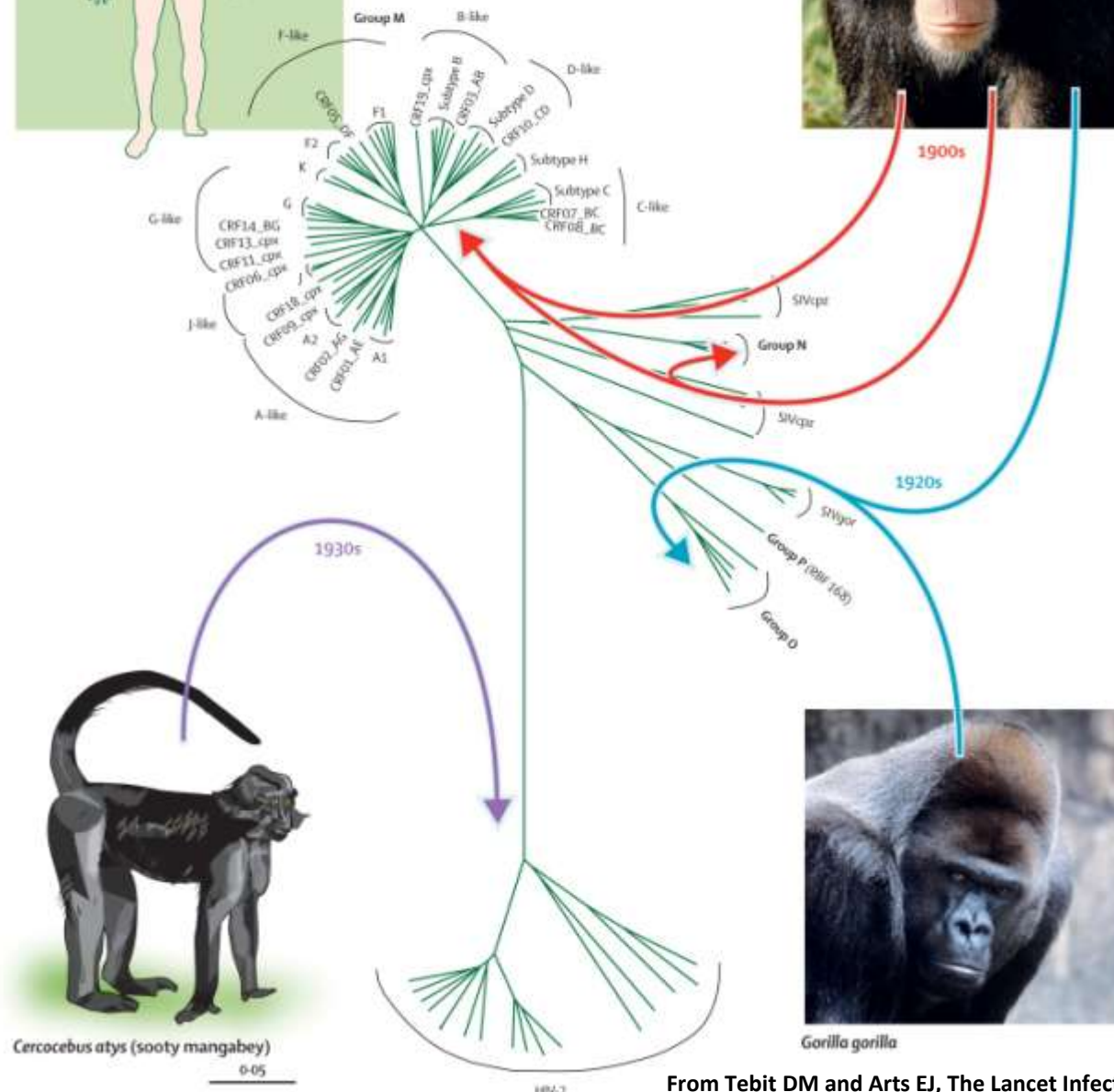
- People living with HIV (all ages): 36,000,700 (Unaids, 2015)
- People chronically infected by HBV: 240,000,000 (WHO, 2016)
- People chronically infected by HCV: 130,000,000 – 150,000,000 (WHO, 2016)

Infezione da HIV, HBV e HCV e detenzione

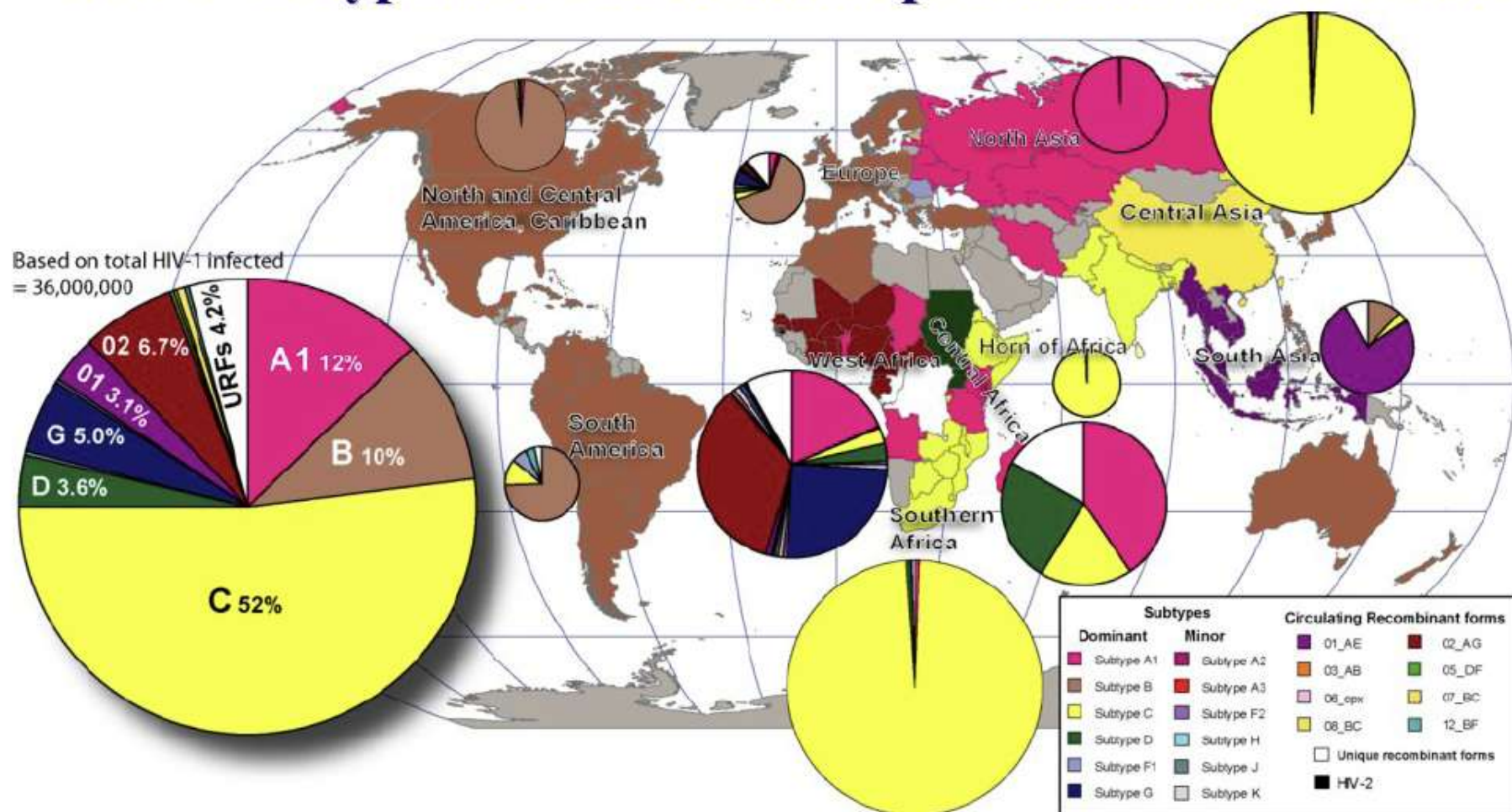
- Fattori quali il sovraffollamento, la scarsa igiene, la promiscuità, una ridotta percezione del rischio di infezione e l'assenza di efficaci politiche sanitarie nelle carceri favoriscono la diffusione delle malattie infettive e, in particolare quelle da HIV, HBV e HCV.
- I dati di prevalenza delle infezioni trasmissibili sessualmente e/o tramite il sangue, quali quelle da HIV, HBV e HCV, in ambiente carcerario in Italia, sono variabili e soffrono della mancanza di una sistematica sorveglianza delle malattie infettive in carcere e di un database nazionale.
- Diversi studi hanno dato risultati variabili di prevalenza di queste infezioni nelle carceri a livello nazionale. In particolare, da 0,04% a 17% per HIV; da 21,7% a 52% per HBV e da 4,9% a 80% per HCV.
- La variabilità del dato dipende dal fatto che gli studi hanno in gran parte riguardato ristrette zone geografiche (studi a livello locale) e dalla composizione della popolazione carceraria (per es, dalla presenza di individui con comportamenti a rischio di infezione e dal numero degli stranieri).

Infezione da HIV, HBV e HCV e detenzione

- Data l'affinità tra alcune modalità di trasmissione del virus HIV e dei virus delle epatiti, la coinfezione HIV/virus delle epatiti non è insolita.
- Nei pazienti HIV-positivi la co-infezione con virus delle epatiti determina un maggior rischio di cronicizzazione dell'epatite e una più rapida progressione della malattia verso la cirrosi epatica o l'epatocarcinoma.
- Sono pertanto necessari specifici e tempestivi approcci terapeutici negli individui co-infettati

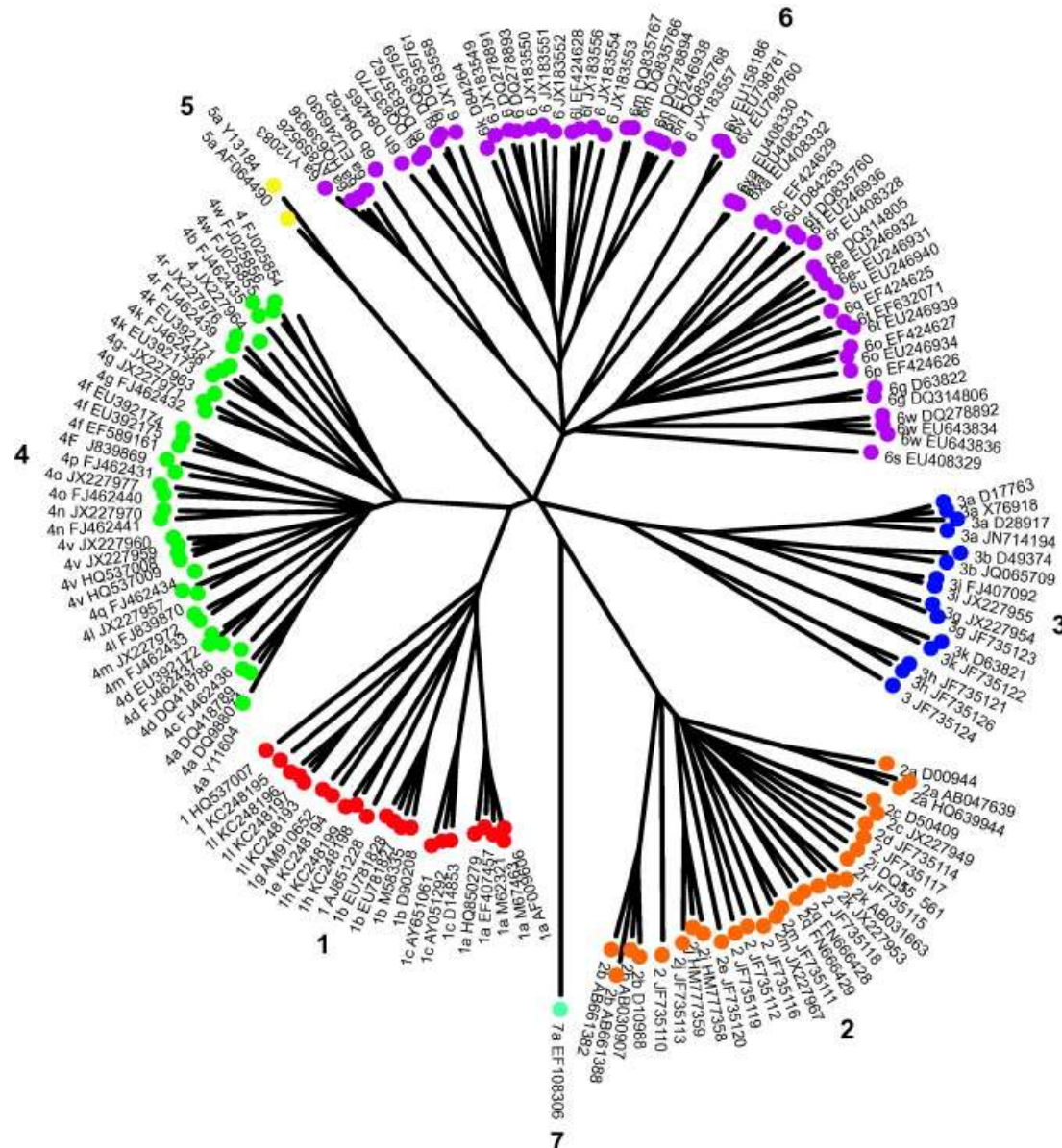


HIV-1 subtype and recombinant prevalence in the world

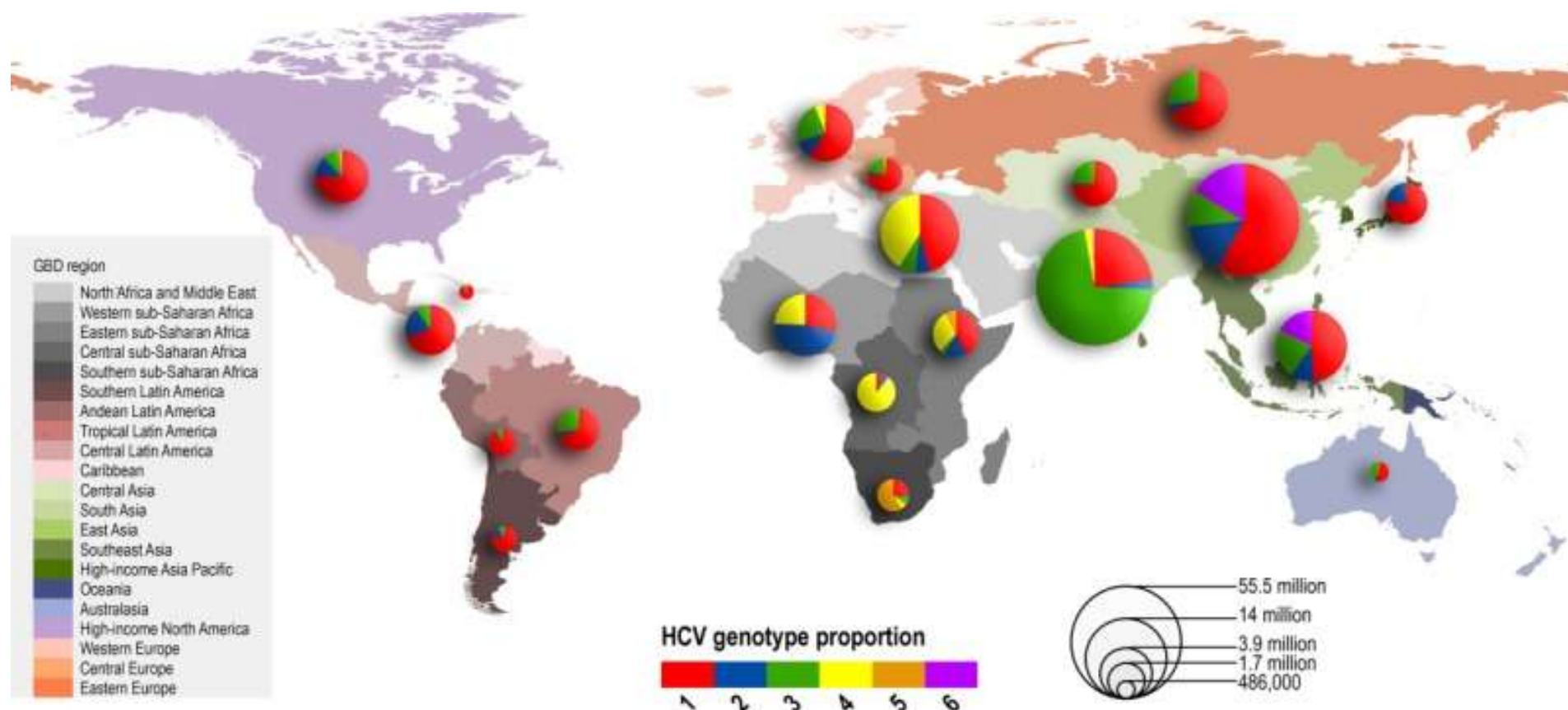


http://www.hivviralload.com/storage/Hiv%20subtype%20image.png?__SQUARESPACE_CACHEVERSION=1334260698860

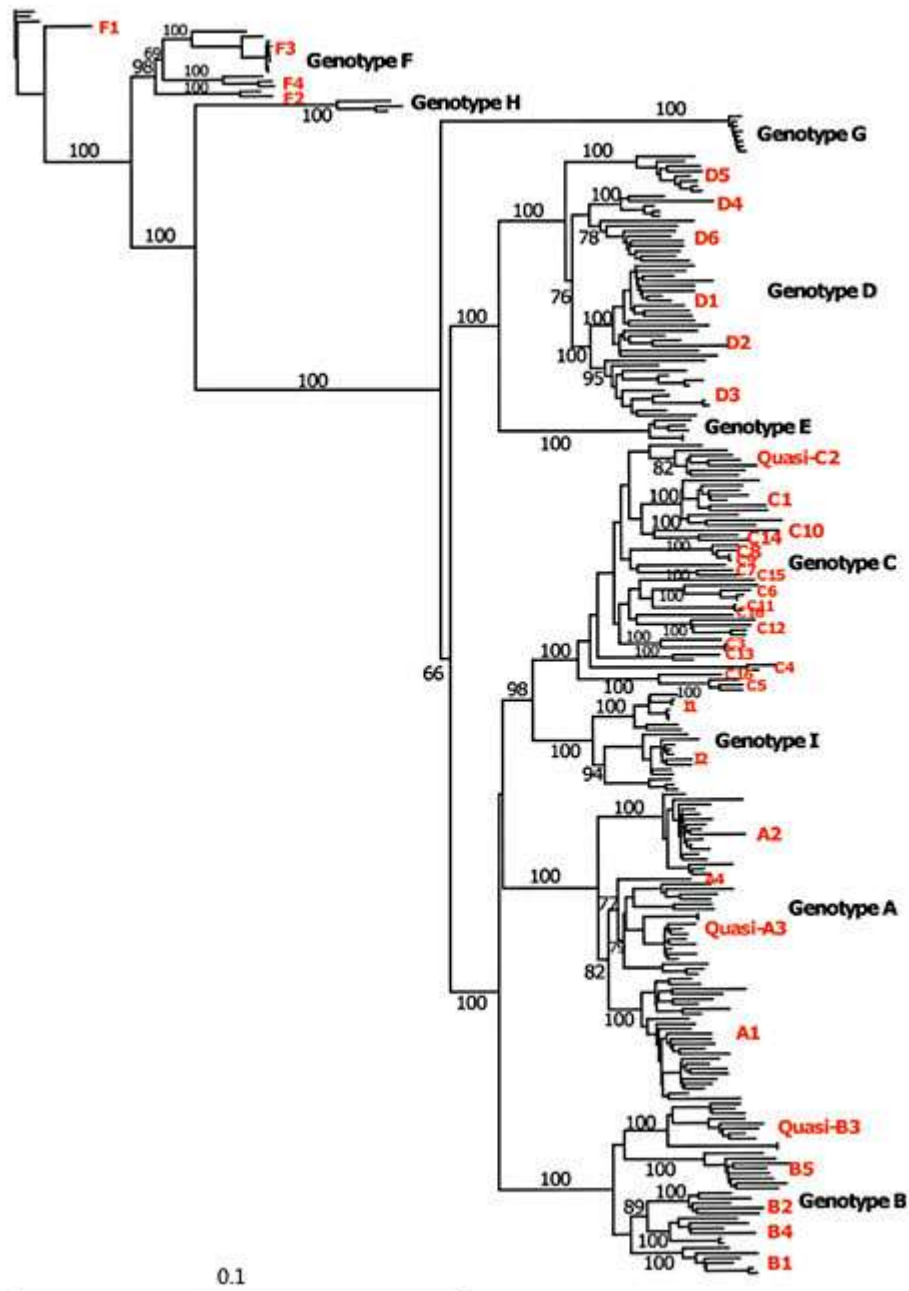
Phylogenetic tree of HCV genotypes and subtypes



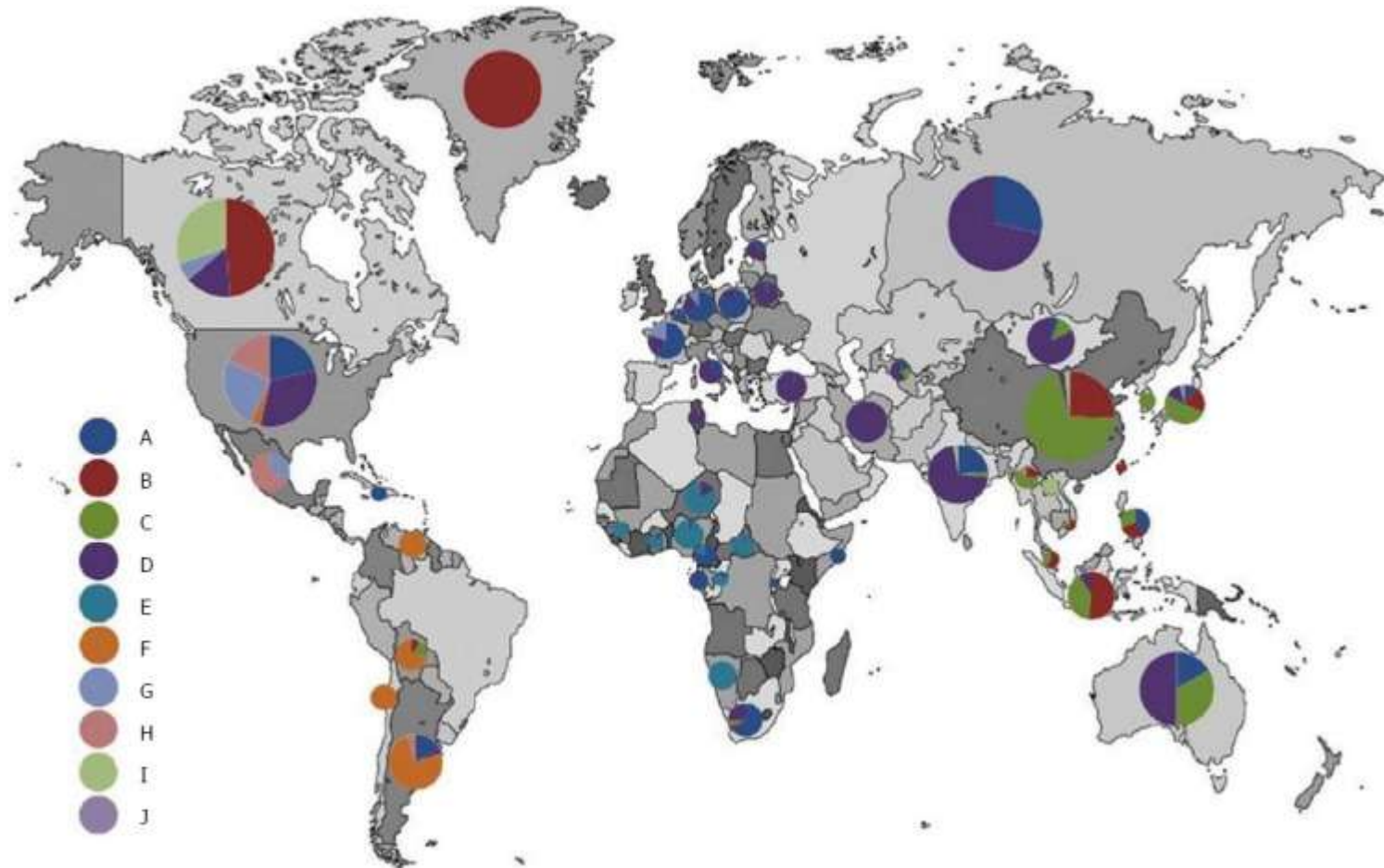
Relative prevalence of HCV genotypes by GBD region



Phylogenetic tree of the HBV genotypes and subgenotypes

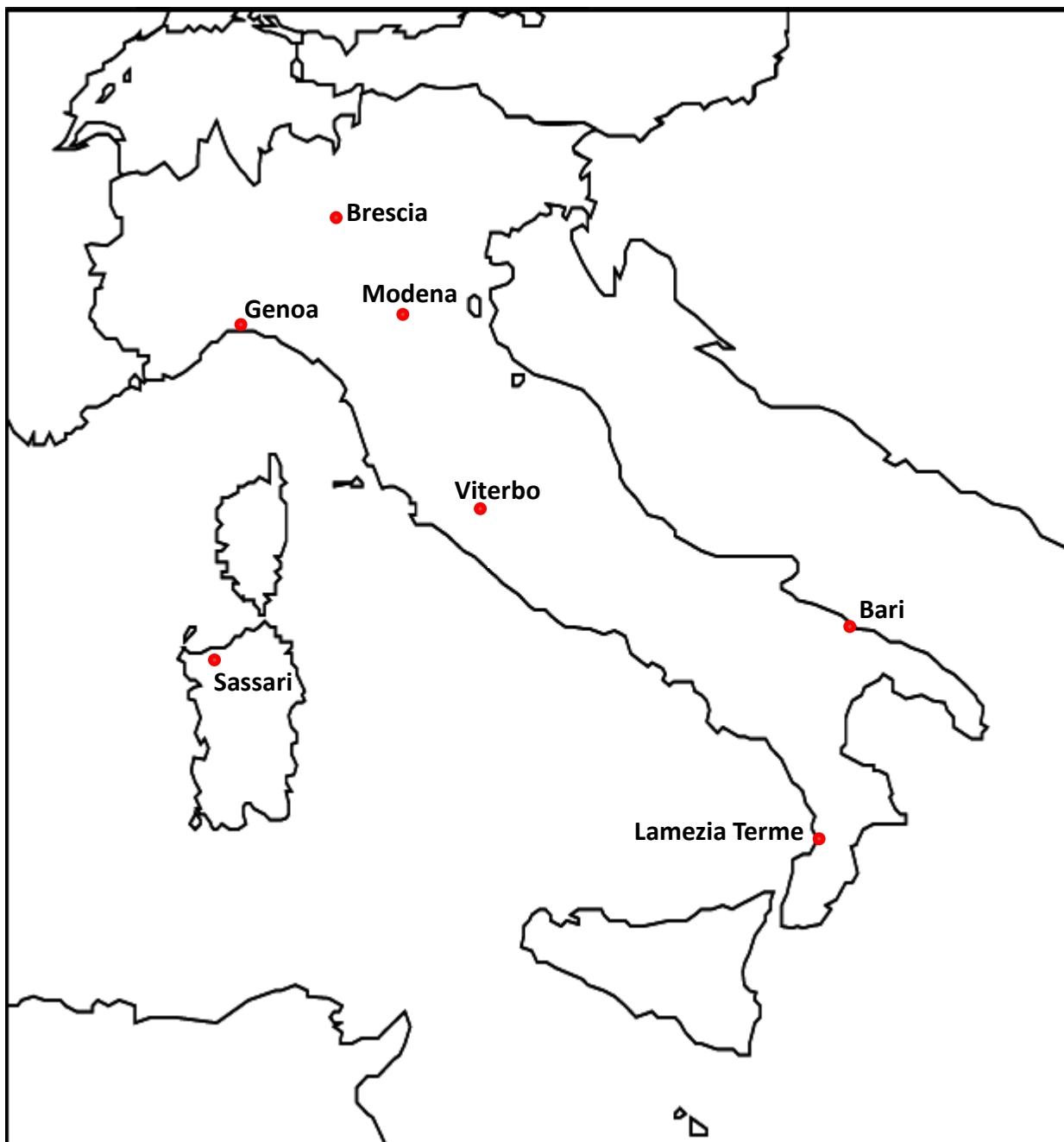


Geographic distribution of HBV genotypes, worldwide



Infezione da HIV, HBV e HCV e detenzione

- I differenti genotipi e le forme ricombinanti di questi virus possono avere diversa patogenicità, sensibilità ai farmaci e sensibilità ai test diagnostici.
- In ambito carcerario gli individui HIV-positivi sottoposti a terapia cART possono presentare una scarsa compliance all'assunzione dei farmaci che può essere responsabile della comparsa di varianti resistenti alla terapia.
- Inoltre, la popolazione carceraria è composta di individui di diverse etnie, che possono provenire da regioni geografiche con alta endemicità per le infezioni da HIV, HBV e HCV e dove circolano diversi genotipi di questi virus.
- **Studiare le caratteristiche epidemiologico/molecolari dell'infezione da HIV, HBV e HCV nell'ambiente detentivo negli individui infettati da HIV.**



Metodi

- Lo studio è stato effettuato sul leftover di campioni di plasma conservato, ottenuto da individui sieropositivi per HIV nell'ambito delle analisi mediche di routine. Sono stati ottenuti campioni da 69 individui.
- Sono stati utilizzati dati demografici, virologici, immunologici e metabolici in forma aggregata ed linea con le raccomandazioni del Comitato Etico dell'Università di Tor Vergata (Registro Sperimentazioni 73/05).
- La sequenza delle regioni PR-RT per HIV e del gene NS5B di HCV è stata ottenuta dopo isolamento dell'RNA virale, retrotrascrizione ed amplificazione delle regioni genomiche tramite PCR. Per quanto riguarda HBV la quantità di DNA non è stata sufficiente per l'amplificazione ed il sequenziamento.
- Le sequenze sono state allineate tramite Clustal W e paragonate a sequenze di riferimento per i maggiori sottotipi e CRF di HIV-1 e i maggiori genotipi/sottotipi di HCV, scaricati dal database di Los Alamos.
- L'analisi filogenetica è stata effettuata generando un albero filogenetico ottenuto utilizzando Neighbour Joining (modello a 2 parametri di Kimura).

Demographic, clinical, immunological, virological and behavioral information available for the 69 participants to the study

Variable	Number ^a	%
Median Age, yrs (range)	43 (31-67)	
Country of origin (n. of individuals)		
- Italy	61	88.4
- North Africa	5	7.2
- East and Central Africa	2	2.9
- East Europe	1	1.4
HIV clinical stage		
- A	26	37.7
- B	28	40.6
- C	15	21.7
cART		
- Yes	54	78.3
- No	13	18.8
- NK	2	2.9
HIV RNA		
- Aviremic (<1.69 log ₁₀ RNA copies/ml)	35	50.7
- Viremic (≥1.69 log ₁₀ RNA copies/ml)	27	39.1
- NK	7	10.1
- Median log ₁₀ RNA copies/ml (range) on total viremic	3.14 (1.74-6.11)	
- Median log ₁₀ RNA copies/ml (range) on 10/13 cART naïve	4.70 (3.74-6.11)	
Median lymphocyte counts (cells/μl)		
- Total lymphocytes (range)	2184 (410-6450)	
- CD4+ T cells (range)	513 (39-1520)	
- CD8+ T cells (range)	931 (149-4523)	
At-risk behavior (n. of individuals)^b		
- Drug abuse	54	78.3
- Unprotected heterosexual intercours	20	29.0
- Piercing/tattoos	7	10.1
- Unprotected homosexual intercours	2	2.9

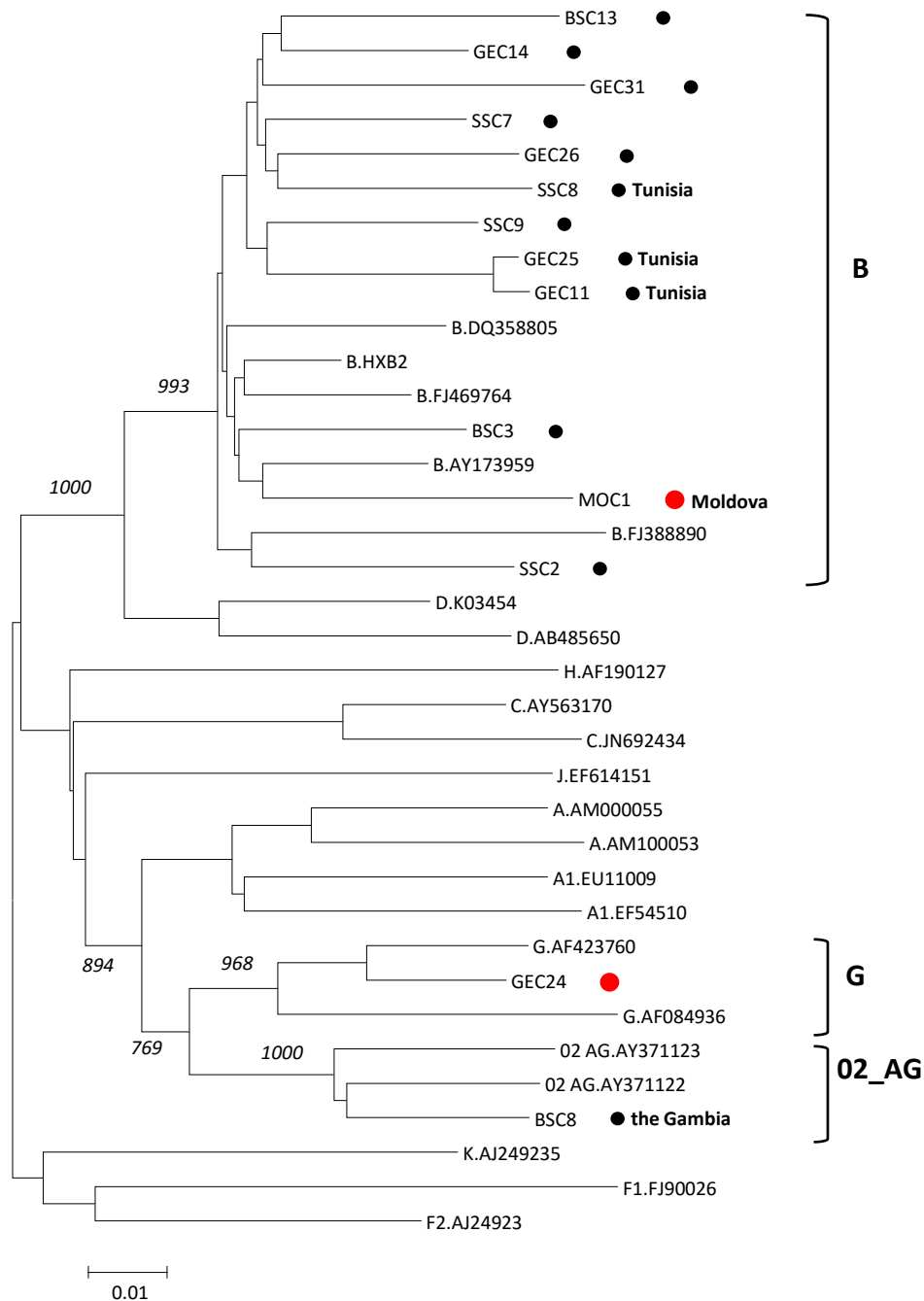
^aTotal n. = 69 (66 males and 3 females).

^bsome individuals reported more than one at-risk behavior.

A, B, C: CDC classification.

NK: Not Known.

Neighbor-Joining phylogenetic tree of HIV variants

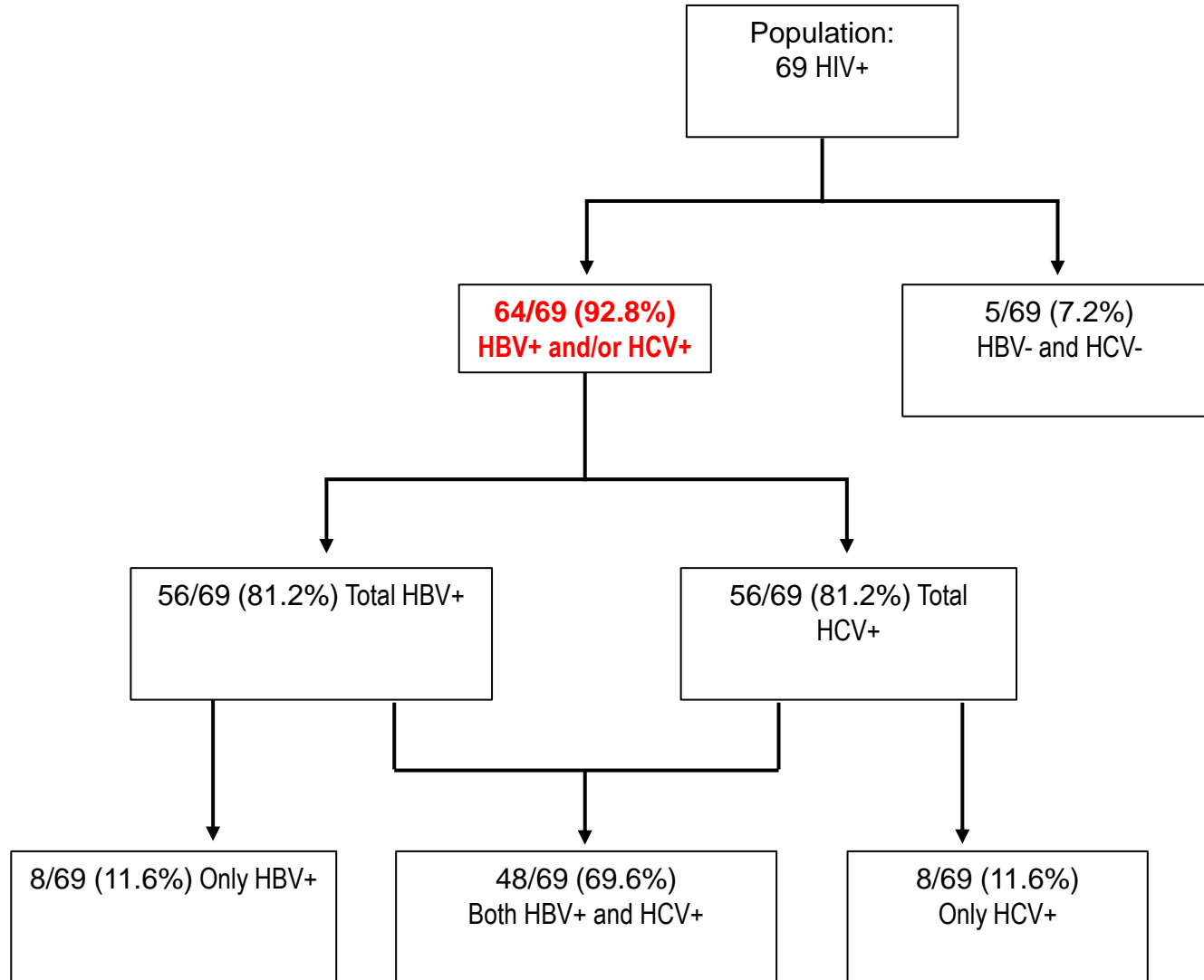


Major DRMs in the HIV-1 subtyped patients on different cART regimens

				Major DRMs ^a		
cART regimen	N. of patients	Without DRMs	With DRMs	NRTI	NNRTI	PI
No cART	9	7	2		K103N (1); Y181C (1)	
NRTI-PI	4	3	1	M184V (1)	K103N (1)	
Unknown	1	1	0			

In parenthesis the number of patients with that mutation; cART: combined Anti-Retroviral Therapy; NRTI: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NNRTI: Non- Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; PI: Protease Inhibitors

Prevalence of HBV and HCV infection in HIV-infected inmates.



Subjects showing at least one positive marker for HBV and/or HCV were considered to be positive for past or current HBV and/or HCV infection.

Prevalence of HBV and HCV markers and distribution by age and nationality

Variable	Number of patients	HBV infection markers					HCV infection markers	
		HBsAg (%) ^a	HBV-DNA (%)	Anti-HBc (%)	Anti-HBs (%) ^b	Isolated anti-HBc (%) ^c	Anti-HCV (%)	HCV RNA (%)
Total patients	69	8.8	7.2	69.6	30.6	39.3	78.3	65.2
Age, yrs								
31 – 42	34	5.9	5.9	64.7	36.7	33.3	85.3	73.5
43 – 67	35	11.8	8.6	74.3	25.0	45.2	71.4	57.1
Nationality								
Italian	61	6.7	4.9	72.1	27.8	45.3	85.2*	68.9
non-Italian	8	25.0	25.0	50.0	50.0	0.0	25.0	37.5

^a Number of tested subjects: 68.

^b Number of tested subjects: 62.

^c Isolated anti-HBc: positive for anti-HBc and negative for HBsAg, anti-HBs and HBV DNA. It could be evaluated in 61 subjects, in which all of the four markers could be tested. For 8 subjects, serum sample was not sufficient to evaluate all HBV markers.

* $P < .001$.

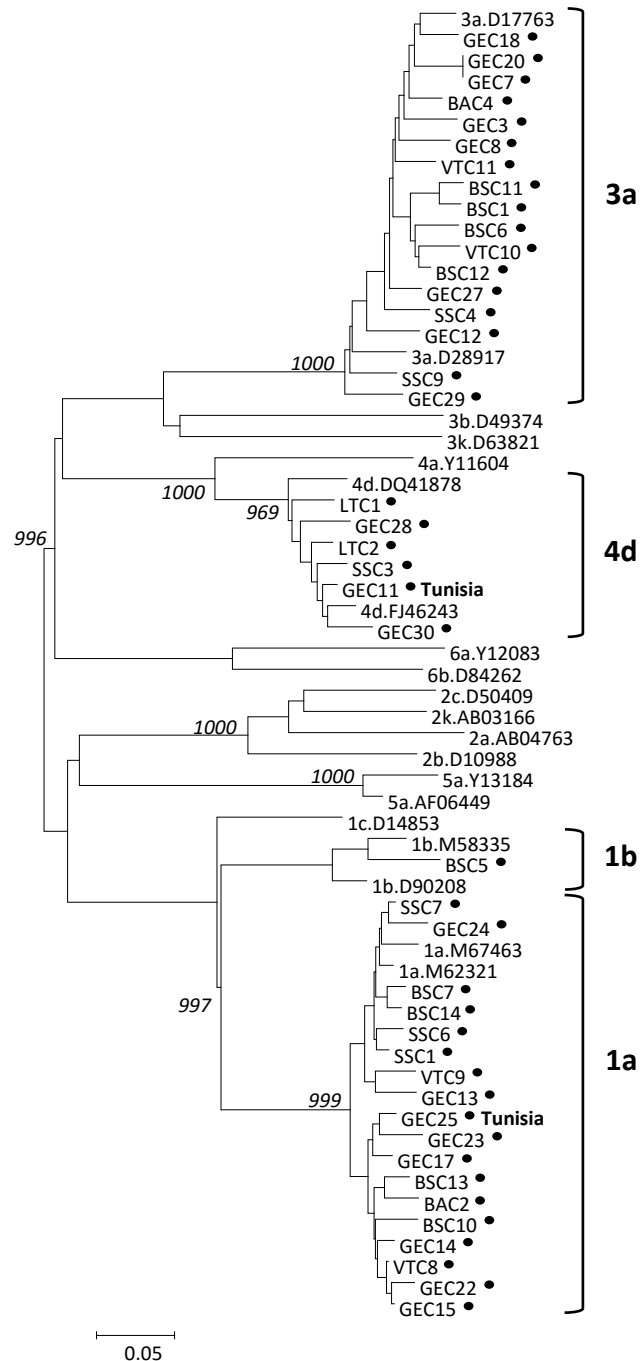
Univariate analysis of clinical factors associated with hepatitis B and C co-infections in HIV positive subjects

Variable	HBV		HCV		HBV/HCV	
	crude OR	(95% CI)	crude OR	(95% CI)	crude OR	(95% CI)
AIDS stage C <i>versus</i> stages A and B	1.4	(0.2-14.8)	n.c.	n.c.	3.2	(0.6-32.4)
CD4+(cells/ μ l): <300 <i>versus</i> > 300	1.6	(0.3-16.8)	4.8	(0.6-217.3)	3.6	(0.7-36.2)
HIV-RNA (log ₁₀ RNA copies/ml): ≥ 1.69 <i>versus</i> ≤ 1.69	2.4	(0.5-12.0)	0.5	(0.1-2.2)	1.4	(0.4-5.5)
Transaminase levels: elevated ^a <i>versus</i> normal	3.6	(0.3-182.5)	6.8	(0.8-319.1)	4.4	(0.7-46.3)
Drug use: yes <i>versus</i> no	5.5	(1.1-27.2)	27.8	(4.9-186.0)	11.8	(2.7-53.9)

OR: Odd Ratios; CI: Confidence Interval; nc: not computable.

^a Elevated: ALT > 40 IU/l; AST > 30 IU/l.

Neighbor-Joining phylogenetic tree of HCV variants based on the NS5B sequence



Conclusioni

- La maggior parte degli individui era infettata con varianti di HIV del sottotipo B. Un italiano era infettato con il sottotipo G ed un Moldavo con il sottotipo B. In Moldavia il sottotipo B non è comune, mentre in Italia numerosi studi, tra i quali i nostri, hanno rilevato una tendenza all'aumento della prevalenza dei sottotipi non-B.
- Due pazienti non in terapia antiretrovirale combinata avevano mutazioni di resistenza verso farmaci della classe NNRTI. Il dato è in accordo con studi italiani ed internazionali che dimostrano che DRMs sono presenti in individui cART-naive in percentuali dallo 0% al 15%, a seconda del tipo di comportamento a rischio, la via di trasmissione ed il sottotipo infettante.
- La grande maggioranza di detenuti HIV-positivi ha mostrato evidenza di infezione da HBV e/o HCV attuale o pregressa (oltre il 92%). Il dato risulta stabile ed in linea con un precedente studio di circa 10 anni fa (2005).
- Lo studio ha rilevato un'elevata prevalenza dei sottotipi 1a e 3a di HCV (circa 40% per ognuno). In Italia i sottotipi 1b, 2a e 2b sono tra i più prevalenti, nella popolazione generale, mentre i sottotipi 1a e 3a sono comuni nei tossicodipendenti. Il dato trovato nel nostro studio è in linea con la presenza di un elevato numero di individui tossicodipendenti nei centri di detenzione. Infine è stata rilevata una prevalenza di circa il 14% di individui infettati dal sottotipo 4a, un sottotipo che è stato descritto essere in espansione nella popolazione generale italiana.
- Lo studio mette in evidenza che necessario sviluppare un sistema continuo di sorveglianza dei virus HIV, HBV e HCV nell'ambiente detentivo a livello di tutto il territorio nazionale per implementare le strategie di prevenzione di queste infezioni e mettere in atto appropriati interventi terapeutici.

Si ringraziano.....

- Spedali Civili, Brescia
- USL di Modena
- ASL 3, Genova
- Università di Sassari
- Ospedale Belcolle, Viterbo
- Policlinico di Bari
- Ospedale Giovanni Paolo II, Lamezia Terme
- Ministero della Salute
- Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma