

HIV in 2010: potent antiretroviral drugs treat and sensitive assays monitor the infection; but there remain outstanding issues

G. Antonelli

Virology Section, Department of Molecular Medicine – Virology Section and Research Center on Evaluation and Promotion of Quality in Medicine, 'Sapienza' University, Rome – Italy

E-mail: guido.antonelli@uniroma1.it

Shortly after the first description of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 1981, the human immunodeficiency virus (HIV) was isolated, identified and characterized.

Since that time, a remarkable amount of experimental work has been undertaken and, during those early years, I believe no-one could have foreseen the development of such a large body of knowledge relating to a virus infection.

The advancement of knowledge relating to HIV has provided tools for a better understanding of other human virus infections, and much of the experience gained in HIV research and testing has been transferred to and extrapolated to other human chronic virus infections, such as those caused by the hepatitis B and C viruses [1].

Because of the efforts made then and especially more recently, we now know that HIV infection can be controlled and, for the first time in more than 25 years of broad-based research, it has been announced that the life expectancy of HIV-infected patients is the same as for those who are seronegative [2,3]. Many HIV-infected patients are now in their second decade of active antiretroviral therapy (ART), which usually means a combination of three of the over 25 currently licensed antiretroviral drugs that allow the suppression of plasma viremia to be sustained below the limits of detection of currently available assays [4,5].

When one considers that ART has transformed an invariably fatal illness into one that can be managed with one or a few pills daily, one realizes that, in general, the results relating to HIV infection represent one of the major success stories of modern biomedical research.

However, as is usual in science, the more remarkable the new findings and the faster their achievement, the greater the number of subjects that have to be addressed. Indeed, many aspects of HIV infection remain to be elucidated and, little by little, as the research goes ahead, new and more intriguing issues that open new and fascinating questions come to the attention of researchers [6,7].

What do the respective roles of the virus, immune activation and lack of cellular regeneration contribute to disease

pathogenesis? Why don't natural African non-human primate hosts develop the disease after infection, despite high viral loads? What is the basis for the resistance to disease progression seen in some HIV-1 infected individuals? Is the eradication of the infection feasible? And, from a more practical point of view, how can we develop a protective immunity to HIV?

As far as clinical virology issues are concerned, we now know how to identify correctly infected people using very sensitive and appropriate assays, and how to follow-up properly the course of infection mainly by measuring CD4 cells and HIV-RNA loads in the blood. For quantitative HIV-RNA detection there are various tests; examples are End-Point PCR, NASBA, TMA, branched-DNA, and Real-Time-PCR [8]. All these tests have high sensitivity and high throughput performance and allow HIV infections to be monitored from the very early phases of infection. Both before starting and during therapy the sensitivity of the virus to different drugs and its bio/virological characteristics can be measured by studying and identifying the phenotype of the virus, and by nucleic acid sequencing looking at the specific mutations in the viral genome associated with drug resistance or with a specific phenotype. However, the remarkable ability of HIV to mutate poses significant problems not only for the development of effective vaccine and eradication therapeutic strategies but also for diagnostic and monitoring strategies. Virologic assays continue to evolve to meet the needs of HIV-infected patients and their management and it is known that their use in clinical virology have today a fundamental role in HIV- disease management. This theme section addresses the above issues, and tries to give some recent information on the clinical and diagnostic usefulness of the current methods of addressing them.

We are not attempting to address the usefulness of 'genomics', with all its associated tools and techniques, in the monitoring of HIV infection. Indeed, we firmly believe that since substantially faster and cheaper sequencing methods are continually being developed, full sequencing of all viral

variants harbouring the host will provide new insights into a comprehensive understanding of the natural history of HIV infection; however, at present, we still lack the cultural 'tool' necessary to relate the findings from genomics to different clinical situations. Indeed, the tools and techniques proposed in the following reviews are already available and applicable from a clinical viewpoint and, more importantly, their usefulness is appreciated and used by most clinical virology laboratories.

Indirectly, and taken together, the reviews emphasize that the future for HIV infection, as broadly demonstrated in the past, is linked to its ability to quickly and effectively mutate; they reinforce the concept that, although much work has been done, the proper application of current and developing technology for monitoring HIV-infected patients under treatment is a key issue in achieving the goal of antiretroviral treatment, that is, to suppress HIV replication thereby maximally preventing variability in the virus.

Transparency Declaration

The author does not have any conflict of interest to declare in relation to the article.

References

1. Monto A, Schooley RT, Lai JC *et al.* Lessons from HIV therapy applied to viral hepatitis therapy: summary of a workshop. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 989–1004.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293–299.
3. van Sighem AI, Gras LA, Reiss P *et al.* Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010; 24: 1527–1535.
4. Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 959–966.
5. De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 307–320.
6. Thomas C. Roadblocks in HIV research: five questions. *Nat Med* 2009; 15: 855–859.
7. Richman DD, Margolis DM, Delaney M *et al.* The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009; 323: 1304–1307.
8. Buttò S, Suligoi B, Fanales-Belasio E *et al.* Laboratory diagnostics for HIV infection. *Ann Ist Super Sanità* 2010; 46: 24–33.

La Medicina d'Emergenza-Urgenza "figlia" della Medicina Interna

Giuliano Bertazzoni*

Centro di Ricerca per la Valutazione e Promozione della Qualità in Medicina, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

La Medicina d'Emergenza-Urgenza è una specialità di area medica che richiede conoscenze e abilità necessarie per operare in situazioni critiche, in cui il tempo di intervento è un fattore determinante la prognosi. È, quindi, una disciplina tempo-correlata che mira all'identificazione e al trattamento di tutte quelle condizioni patologiche che mettono acutamente a rischio la vita del paziente o ledono l'integrità e la funzione di organi e apparati. Rientra nel campo della Medicina d'Emergenza-Urgenza la diagnostica differenziale tra vere e false urgenze.

STORIA

La Medicina d'Emergenza-Urgenza nasce sui campi di battaglia, tra il Settecento e l'Ottocento, anche se tracce su argomenti di emergenza si trovano, frammentari, in citazioni e descrizioni nei secoli precedenti. Le prime iniziative sistematiche risalgono ai tempi dei chirurghi di Napoleone, tra i quali Dominique Jean Larrey (1766-1842) che formulò il concetto di ambulanza per il trasporto veloce dei soldati feriti e concepì il triage di guerra, sia pure con principi diversi da quelli applicati oggi.

Nella storia, la Medicina d'Emergenza-Urgenza ha sempre conosciuto forti sviluppi in coincidenza con grandi eventi bellici e con gli sviluppi operativi della Medicina militare: basti pensare, in epoca più recente, all'evoluzione del concetto di precocità del soccorso a garanzia del recupero dei feriti durante la guerra del Viet-Nam (1965-1967).

Subito dopo questa guerra, nel 1968, proprio negli Stati Uniti vengono istituiti prima l'American College of Emergency Physicians (ACEP) e poi la Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza.

In Europa, a parte la Gran Bretagna, si deve attendere l'anno 2000 perché la Commissione Europea inserisca nell'area medica la "Accident and Emergency Medicine" e si incominci a sviluppare una cultura dell'emergenza.

In Italia la Medicina d'Emergenza-Urgenza trova espressione, inizialmente, nelle Società Scientifiche ANMU e SIMPS (anni Ottanta), poi nella federazione che le riunisce (FIMUPS, anni Novanta), e, infine, nella SIMEU (2000). Successivamente nasce la Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, istituita nel 2006 e attivata nel 2008, con l'obiettivo di rispondere alle nuove esigenze assistenziali legate ai cambiamenti della società, della cultura, dei costumi e delle leggi.

La disciplina "madre" della Medicina d'Emergenza-Urgenza è la Medicina Interna, che ha ben più lunga storia: nasce nel 1882, in Germania, e in Italia si sviluppa come Società Scientifica dal 1887, a Pavia, per intuizione di Guido Baccelli, Arnaldo Cantani, Luigi Galassi e Edoardo Maragliano.

METODO

Nell'occuparsi della persona che soffre, la Medicina Interna adotta un approccio olistico e una logica che conducono alla sintesi diagnostica attraverso ipotesi e deduzioni, inquadrando la patologia nel suo insieme. L'identificazione dei problemi consente di formulare ipotesi diagnostiche, prima, e decisioni terapeutiche, dopo. Segue la valutazione dell'efficacia della terapia, dell'evoluzione della malattia e della sua prognosi, secondo un approccio metodologico basato sulla soluzione dei problemi.

Come afferma Corrocher: "L'internista è il medico capace di individuare i molteplici problemi di salute del malato valutando nella sua globalità e stabilendo una priorità d'intervento in base a criteri di gravità, urgenza e disponibilità di trattamenti efficaci; è quindi in grado di definire e gestire la com-

* Con la collaborazione di Chiara Boccardo e Maria Teresa Spina.

piessità che deriva dall'interazione di fattori individuali e di fattori ambientali".

Su queste basi si forma l'internista, la cui preparazione è impostata secondo un metodo analitico, ipotetico-deduttivo, fondato sulle conoscenze. Sulle stesse basi si forma altresì il medico d'emergenza-urgenza, che dovendo sviluppare, oltre al "sapere", anche le abilità legate al "saper fare", utilizza pure il metodo algoritmico quale percorso ideale per unire la decisione pratica al pensiero.

La Medicina d'Emergenza-Urgenza viene così a rappresentare un approccio culturale indipendente dall'ambiente in cui si esercita (per esempio, territorio o ospedale), e a volte anche dalla competenza specialistica del caso (per esempio, patologia spontanea o traumatica, nel bambino o nell'anziano), che trova la sua ragion d'essere nella criticità del paziente (per esempio, ingestione di corpo estraneo nel bambino o arresto cardiaco in donna gravida).

ASSISTENZA

Quali sono le differenti variabili tra la Medicina Interna e la Medicina d'Emergenza-Urgenza?

L'internista interviene, generalmente, su pazienti stabili raccogliendo tutte le informazioni, avvalendosi delle indagini e del tempo necessari al fine di formulare la diagnosi più probabile, facendo parte di un'équipe; il medico d'emergenza-urgenza interviene con lo scopo di escludere le diagnosi più pericolose, in pazienti instabili, in tempi brevi, talvolta postponendo il momento della diagnosi al trattamento d'urgenza e operando spesso da solo.

La Medicina d'Emergenza-Urgenza trova la sua specificità nell'occuparsi trasversalmente di una serie di quadri clinici, abitualmente di pertinenza di altre specialità mediche e chirurgiche, ma agisce esclusivamente nell'ambito degli eventi acuti. Tale disciplina comprende la presa in carico del paziente critico, la gestione dei casi di urgenza e di emergenza fino alla rianimazione, sia in età pediatrica sia in età geriatrica, tanto in

ambito preospedaliero quanto in ambito intraospedaliero. Sviluppando tali abilità, attraverso un percorso formativo che utilizzi il tirocinio pratico e la simulazione come strumenti di apprendimento per una più efficace ritenzione delle conoscenze, il medico d'emergenza-urgenza deve maturare anche quelle competenze che gli permettano di lavorare in strutture come il Primo Soccorso, il Pronto Soccorso Ospedaliero, il Dipartimento di Emergenza di primo o secondo livello oppure sui mezzi mobili del soccorso territoriale.

Le strutture ove prestano servizio il medico internista e l'urgentista possono essere caratterizzate da dinamiche differenti, e il paziente può essere gestito in momenti diversi di una stessa patologia, tuttavia, le difficoltà che incontra la Medicina (sia la Medicina Interna sia la Medicina d'Emergenza-Urgenza) allo stato attuale sono le stesse: la complessità del paziente, anziano e affetto da polipatologie; il sistema dei DRG e il controllo della spesa; il concetto di deospedalizzazione e l'appropriatezza dei ricoveri; il sovraffollamento dei Pronto Soccorso e i tempi d'attesa; le holding unit e le Unità di Osservazione Breve Intensiva.

Sono questi i temi di politica sanitaria in cui si identificano le responsabilità e i rischi del sistema e si affrontano le sfide dell'immediato futuro. Insieme, però, internisti e urgentisti sono chiamati a coordinarsi tra di loro affinché il paziente riceva continuità assistenziale.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Ban KM, Pini R, Sanchez LD, et al. The Tuscan emergency medicine initiative. *Ann Emerg Med* 2007;50:726-32.
- Corrocher R. La complessità clinica della Medicina Interna e relative problematiche. *Boll COLMED* 2009;4:19-24.
- Guarini G. I cento congressi della Società Italiana di Medicina Interna. Roma: SEU, 1999.
- Marinozzi S, Bertazzoni G, Gazzaniga V. Rescuing the drowned. The origins of Emergency Medicine in the XVIII century. *Intern Emerg Med* (submitted).
- Realdi G. Il percorso formativo di Medicina interna nel corso di laurea in Medicina e Chirurgia. *Boll COLMED* 2009;4:3-18.