

JHA

Journal of **HIV and Ageing**

- Pag 1 | La lunga strada verso l'eradicazione di HCV: esempi virtuosi.
| *Paolo Bonfanti*
- Pag 2 | Growing old with antiretroviral therapy or elderly people in antiretroviral therapy: two different profiles of comorbidity?
| *Verdiana Zollo*
- Pag 9 | HIV-HCV FREE. Collaborazione infettivologi-MMG e specialisti per la diagnosi precoce delle infezioni da HIV e HCV.
| *Giancarlo Orofino*
- Pag 13 | Consequences of COVID-19 and lockdown measures among People Living with HIV in Italy.
| *Alice Ranzani*
- Pag 19 | Infezione cronica da HBV: prevalenza e impatto di mutazioni escape sulla risposta alla terapia antivirale
| *Laura Ambra Nicolini*

JHA

Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2022 Volume 7 – Numero 1 – marzo 2022

Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Monza
Giuseppe De Socio, Perugia
Antonio Di Biagio, Genova
Giordano Madeddu, Sassari
Paolo Maggi, Napoli

Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania
Canio Martinelli, Firenze
Barbara Menzaghi, Busto Arsizio (VA)
Laura Ambra Nicolini, Genova
Giancarlo Orofino, Torino
Giustino Parruti, Pescara
Nicola Squillace, Monza
Lucia Taramasso, Genova
Francesca Vichi, Firenze

Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma
Teresa Bini, Milano
Michele Bombelli, Milano
Stefano Bonora, Torino
Leonardo Calza, Bologna
Anna Maria Cattelan, Padova
Paola Cinque, Milano
Davide Croce, Varese
Simona Di Giambenedetto, Roma
Cristina Gervasoni, Milano
Andrea Gori, Milano
Vincenzo Montinaro, Bari
Stefano Mora, Milano
Giuseppe Nunnari, Messina
Massimo Puoti, Milano
Giuliano Rizzardini, Milano

Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

Editor

Fondazione A.S.I.A. Onlus
Via Garibaldi, 13
20090 Buccinasco
tel. +39.02.45701998

Managing Director

Andrea Benzoni

Editorial Coordinator

Tiziana Quirino

Graphic

Concreo Srl, Varese

Printing

AGF Spa, Sesto Ulteriano (MI)



Pubblicazione registrata
presso il Tribunale di Milano
n. 314 del 17.11.2015

Sped. in Abb. Post.- Aut. n. 788
stampe in regime libero

ISSN 2499-3638

Journal of HIV and ageing



PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA HIV-1¹



Consulta il Riassunto delle Caratteristiche del
Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code



Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.¹

Classe di rimborsabilità: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL) - *H: Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5.

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

La lunga strada verso l'eradicazione di HCV: esempi virtuosi.

The long road to the eradication of HCV: virtuous examples.

Paolo Bonfanti^{1,2}

¹ Struttura Complessa di Malattie Infettive, Ospedale San Gerardo, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Monza;

² Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca

Da circa dieci anni la disponibilità di antivirali di nuova generazione, basati sulla combinazione di più molecole ad azione antivirale diretta (direct-acting antivirals, DAA) senza più necessità di interferone, ha rivoluzionato il trattamento della infezione da HCV. I DAA ad oggi disponibili, assunti per via orale, hanno una elevatissima efficacia ed un ottimo profilo di sicurezza e ciò ha permesso di estendere l'indicazione al trattamento anche a pazienti prima non eleggibili (1).

Questo trattamento esteso a tutti, "universale", per HCV ha portato, nel nostro Paese, un guadagno in termini di riduzione di complicanze cliniche correlate all'infezione quali il cancro del fegato, l'insufficienza epatica e la necessità di trapianto del fegato. Soprattutto ha reso ipotizzabile l'obiettivo, inimmaginabile fino a qualche anno prima, di poter eradicare completamente la malattia nel mondo. Stando agli obiettivi enunciati nel documento programmatico dell'OMS, che detta le linee strategiche in questo ambito di salute diventato un'emergenza mondiale ma, allo stesso tempo, un traguardo possibile da raggiungere, il "goal" è ridurre dell'80% il tasso di infezione da epatite C e del 65% quello della mortalità dovuta al virus entro il 2030 (2).

La campagna di screening e trattamento dell'HCV dopo una forte accelerazione nel 2018 e 2019, ha subito l'impatto negativo della pandemia da COVID-19, con notevole riduzione dei trattamenti nel 2020.

Da qui l'importanza di progetti che spingano la ripresa di tale processo, e in questa direzione va, ad esempio, il recente "Programma per l'attuazione del Piano per l'eliminazione dell'HCV in Regione Lombardia", istituito a partire da una legge sul tema promossa dal Ministero della Salute (3). Il principale ostacolo verso la strada dell'eradicazione della malattia da HCV è l'emersione del sommerso, riuscire cioè a fare la diagnosi in persone ignare della malattia, dato che l'infezione decorre spesso in modo del tutto asintomatico e silente.

Da qui l'importanza di progetti come quello presentato da Giancarlo Orofino e coll. su questo numero del *Journal of HIV and Ageing* (4). Il Progetto "HIV-HCV free" è frutto della collaborazione tra Specialisti Infettivologi, Medici di Medicina Generale, Specialisti Ambulatoriali e Associazioni sul territorio e ha l'obiettivo di rendere più agevole offrire i test per le infezioni da HIV e HCV da parte dei medici e accedervi da parte delle persone. L'altra caratteristica molto interessante del progetto è la sensibilizzazione delle persone, attraverso iniziative informative ed educative utilizzando Web, Social Network e incontri in presenza.

Lavorare in collaborazione creando team multidisciplinari e servirsi dei nuovi strumenti che la tecnologia oggi mette a disposizione costituiscono due aspetti di questo progetto estensibili ad altre progettualità che hanno gli stessi obiettivi, in questa fase post-pandemica. ■

Autore per la corrispondenza:

Paolo Bonfanti
Struttura Complessa
di Malattie Infettive
ASST di Monza, Ospedale
San Gerardo – Università
Milano-Bicocca
Via G. B. Pergolesi 33,
20900 Monza

paolo.bonfanti@unimib.it

Keywords:
HIV; HCV; DAA;
Care Cascade

**Potenziali conflitti
di interesse:**
nessuno.

JHA 2022; 7(1): 1

DOI: 10.19198/JHA31526

BIBLIOGRAFIA

1. Yousafzai MT, Bajis S, Alavi M et al. *Global cascade of care for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis*. J Viral Hepat 2021; 28: 1340-1354.
2. *Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis 2016–2021 Towards Ending Viral Hepatitis* <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/gnss-hep/en/>
3. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/07/08/21A04075/sg>
4. Orofino G, Bargiacchi O, Oliveri MG et al. *HIV-HCV FREE. Progetto per la diagnosi precoce delle infezioni da HIV e HCV. Collaborazione infettivologi-medici di Medicina Generale (MMG) e specialisti*. JHA 2022; 7: 9-12

Growing old with antiretroviral therapy or elderly people in antiretroviral therapy: two different profiles of comorbidity?

Invecchiare con la terapia antiretrovirale o essere anziani in terapia antiretrovirale: due profili di comorbidità differenti?

Verdiana Zollo¹, Barbara Menzaghi², Chiara Molteni³, Nicola Squillace⁴, Lucia Taramasso⁵, Ilaria De Luca¹, Giulia Gamboni⁶, Debora Altobelli⁶, Marta Guastavigna⁷, Giordano Madeddu⁸, Francesca Vichi⁹, Antonio Cascio¹⁰, Eleonora Sarchi¹¹, Giovanni Pellicanò¹², Canio Martinelli¹³, Benedetto Maurizio Celestia¹⁴, Laura Valsecchi¹⁵, Roberto Gulminetti¹⁶, Giovanni Cenderello¹⁷, Andrea Parisini¹⁸, Leonardo Calza¹⁹, Katia Falasca²⁰, Antonio Di Biagio⁵, Paolo Bonfanti⁴, Giancarlo Orofino⁷, Paolo Maggi¹, for the CISAI Study Group.

¹ Department of Infectious Disease, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy.

² Unit of Infectious Diseases, ASST della Valle Olona, Busto Arsizio Hospital, Busto Arsizio, Italy.

³ Infectious Disease Unit, Ospedale A. Manzoni, Lecco, Italy.

⁴ Infectious Diseases Clinic, San Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy.

⁵ Infectious Disease Clinic, IRCCS Policlinico San Martino Hospital, Genoa, Italy.

⁶ Clinic of Infectious Diseases, Department of Medicine 2, Azienda Ospedaliera di Perugia, Santa Maria Hospital, Perugia, Italy.

⁷ Unit of Infectious Diseases, "Divisione A", Amedeo di Savoia Hospital, Torino, Italy.

⁸ Unit of Infectious and Tropical Diseases, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy

⁹ Infectious Diseases Department, SOC 1, USLCENTRO Firenze, Santa Maria Annunziata Hospital, Florence, Italy.

¹⁰ Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties, University of Palermo, Palermo, Italy.

¹¹ Infectious Diseases Unit, SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Hospital, Alessandria, Italy.

¹² Unit of Infectious Diseases, Department of Human Pathology of the Adult and the Developmental Age 'G. Barresi', University of Messina, Messina, Italy.

¹³ SOD Malattie Infettive e Tropicali AOU Careggi, Florence, Italy.

¹⁴ Unit of Infectious Diseases, University of Catania, ARNAS Garibaldi, Catania, Italy.

¹⁵ Infectious Disease Unit, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy.

¹⁶ Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy.

¹⁷ Infectious Diseases Department, Sanremo Hospital, Sanremo, Italy.

¹⁸ Department of Infectious Diseases, Galliera Hospital, Genoa, Italy.

¹⁹ Department of Medical and Surgical Sciences, Clinics of Infectious Diseases, S. Orsola-Malpighi Hospital, "Alma Mater Studiorum" University of Bologna, Bologna, Italy.

²⁰ Clinic of Infectious Diseases, Department of Medicine and Science of Aging, University 'G. d'Annunzio' Chieti-Pescara, Chieti, Italy.

Abstract

In Persons Living With HIV (PLWH), the burden of non-communicable chronic diseases increased over time, because of aging linked to prolonged survival, chronic inflammation, systemic immune activation, and long-term exposure to the combination antiretroviral therapy (ART). Chronological age, age at HIV diagnosis, and exposure to ART may exert an effect on qualitative and quantitative differences.

To explore this hypothesis, we evaluated the prevalence of some selected comorbidities in patients enrolled in the SCOLTA Project, by groups of chronological age (50-59 and ≥ 60 years old) and ART duration.

In 1336 subjects (23.9% women), ART duration was similar between age groups, both when considered in continuous ($p=0.85$) and in categories ($p=0.88$). As expected, comorbidities and multimorbidity were less frequent in the 50-59 than in the ≥ 60 years class.

The age- and sex-adjusted odds ratios (ORs) showed that, in the 50-59 years group, a consistent and significant risk increase was observed through ART duration categories for CVD (ORs from 1.68 to 2.18), dyslipidemia (ORs from 3.61 to 9.08) and osteopenia/osteoporosis (ORs from 3.74 to 6.23). Consequently, the risk of multimorbidity also increased across ART duration categories (ORs from 2.04 to 4.40). In the ≥ 60 years group, the CVD risk was significantly increased only in those patients with ART duration ≥ 20 years (OR 2.61, 95% CI 1.22-5.58, reference category ≤ 6 months). Dyslipidemia and multimorbidity increase were consistently associated with longer ART duration. In conclusion, age, age at HIV infection diagnosis, and ART exposure were associated to multimorbidity in PLWH.

Riassunto

Nelle persone che vivono con HIV (PLWH), il peso delle patologie croniche non trasmissibili è aumentato nel tempo, a causa dell'invecchiamento legato a una maggiore sopravvivenza, all'infiammazione cronica, all'attivazione del sistema immunitario, e all'esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale (ART). L'età anagrafica, quella alla diagnosi di infezione da HIV, e l'esposizione alla ART sono fattori che possono esercitare un effetto sulle differenze sia qualitative che quantitative tra le comorbidità.

Per esplorare questa ipotesi, abbiamo valutato la prevalenza di alcune patologie selezionate nei pazienti arruolati nel progetto SCOLTA, per gruppi di età (50-59 e ≥ 60 anni) e durata della ART.

In 1336 soggetti (23.9% donne), la durata della ART era simile tra gruppi di età, sia considerata in continuo ($p=0.85$) che in categorie ($p=0.88$). Come atteso, le comorbidità e la multimorbosità erano meno frequenti nel gruppo 50-59 che in quello ≥ 60 anni.

Gli odds ratios (ORs) aggiustati per sesso ed età hanno mostrato che, nella categoria 50-59, si rilevava un aumento di rischio significativo e coerente in categorie di durata della ART, per le malattie cardiovascolari (CVD) (ORs da 1.68 a 2.18), dislipidemia (ORs da 3.61 a 9.08) e osteopenia/osteoporosi (ORs da 3.74 a 6.23). Di conseguenza, anche il rischio di multimorbosità aumentava attraverso le classi di durata della ART (ORs da 2.04 a 4.40). Nel gruppo ≥ 60 anni, il rischio CVD era significativamente più elevato solo nei pazienti con durata della ART ≥ 20 anni (OR 2.61, 95% intervallo di confidenza al 95% 1.22-5.58, categoria di riferimento ≤ 6 mesi). L'aumento di dislipidemia e multimorbosità era coerentemente associato con una maggiore durata della ART.

In conclusione, l'età anagrafica, quella alla diagnosi di infezione da HIV, e l'esposizione alla ART sono associate alla multi-morbosità nelle PLWH.

Background

In recent years, the prevention and the early treatment of co-morbidities among Persons Living With HIV infection (PLWH) has become a major issue in the management of these patients. In fact, a number of non-communicable diseases (cardiovascular [5], renal [6], neurocognitive [7, 8], bone disease [9], non-AIDS related cancers [10]) are more frequently observed among PLWH with respect to the general population as a consequence of aging, chronic inflammation, systemic immune activation, and long-term exposure to the combination antiretroviral therapy (ART) [1-3]. Moreover, the presence of multiple chronic co-morbidities [10, 11], could determine further difficulties in their management. Aimed at the purpose of defining the possible different profiles in terms of quality and quantity of non-com-

municable diseases among PLWH, we hypothesized that there should be qualitative and quantitative differences according to their chronological age, but also to the year of HIV diagnosis, and to the length of exposition to antiretroviral treatment.

To explore this hypothesis, we stratified our patients by groups of chronological age and by years of antiretroviral treatment (ART) and evaluated the possible differences in terms of number and types of co-morbidities in the different groups.

Methods

This was a cross-sectional analysis of baseline data from the SCOLTA project, an ongoing prospective cohort study [12]. Briefly, subjects were enrolled if they were aged 18 years or more, in need of initiating a cohort drug and gave their informed consent

Corresponding Author:

Paolo Maggi

Department of Infectious Disease, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy

pao.lo.maggi@unicampania.it

Keywords:

HIV; multimorbidity; ART duration; age

Conflicts of interest:

none

JHA 2022; 7(1): 2-8

DOI: 10.19198/JHA31527

to participate into the study. At enrollment, information on type and duration of previous ART were collected, as well as on diagnosed comorbidities. Included comorbidities were cardiovascular diseases (atherosclerosis, carotid plaques, hypertensive cardiomyopathy, ischemic cardiopathy, diabetes, hypertension, atrial fibrillation, cardiac hypertrophy, metabolic syndrome, tachycardia, impaired glucose tolerance; history of brain hemorrhage, acute myocardial infarction, transitory ischemic attack, cardiac failure), dyslipidemia, central nervous system (CNS)

disturbance (anxiety, depression, psychosis), osteopenia/osteoporosis and non-AIDS related cancers (current or past). Multi-morbidity was defined as the presence of two or more co-morbidities other than HIV infection. The criterion of two or more chronic conditions has been considered a cut-off score to compare multi-morbid and non multi-morbid groups.

To focus on older subjects, we selected participants enrolled since 2013 and aged 50 or more years at study entry, performing the analysis in two groups: 50-59 and ≥ 60 years old.

Continuous variables were described as means (and standard deviation, SD) if normally distributed, and as medians (and interquartile range, IQR) if not normally distributed. They were compared using parametric and non-parametric tests, respectively. Categorical variables were described as frequency (and percentage, %) and their distribution was compared using the chi-square test (or Fisher exact test, as appropriate).

We estimated the odds ratios (ORs) and the corresponding 95% confidence intervals (CIs) for CVD, dyslipidemia, CNS disturbance, bone loss (osteopenia and osteoporosis), non-AIDS-related malignancies and multimorbidity. To account for potential confounders, we included terms for age and sex at birth. All the analyses were performed with the SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Results

Out of 2916 patients enrolled since 2013, we excluded 1580 (54.2%) who were younger than 50 years at study entry. One thousand three hundred and thirty-six were eligible for this analysis, 945 (70.7%) aged 50-59 years and 391 (29.3%) aged 60 years or more. Most patients were enrolled in the dolutegravir cohort (49.0%), followed by bictegravir (17.7%), darunavir/cobicistat (10.7%), rilpivirine (9.7%), elvitegravir/cobicistat (7.5%) and doravirine (5.3%).

Mean age at enrollment was 57.4 (SD 6.5) years, and at first ART 45.3 (SD 10.7). Both were higher in men than in women (57.6 vs 56.7, p=0.02, and 45.9 vs 43.4, p=0.0003). On the contrary, ART duration was longer in women (13.3 vs 11.8 years, p=0.006). Baseline patients' characteristics are reported in **Table 1**, by age class. In the 50-59 group, women were more represented (25.6% vs 19.7%, p=0.02), and median CD4+ count was higher (599 vs 524, p=0.01).

Table 1. Baseline characteristics of 1336 subjects aged ≥ 50 years enrolled in the SCOLTA Project between 2013 and 2021

Patients' characteristics	Age class (years)				p
	50-59		≥ 60		
	N	%	N	%	
Sex					
M	703	74.4	314	80.3	
F	242	25.6	77	19.7	0.02
Ethnicity					
Caucasian	907	96.0	377	96.4	
Other	38	4.0	14	3.6	0.70
Risk factor for HIV acquisition					
IDU	324	34.3	48	12.3	
Heterosexual	304	32.2	193	49.4	
Homosexual	222	23.5	96	24.6	
Other/Unknown	95	10.1	54	13.8	<0.0001
HCV positive	359	38.0	65	16.6	<0.0001
CDC Stage					
A	409	43.3	183	46.8	
B	289	30.6	112	28.6	
C	247	26.1	96	24.6	0.30
Naïve	105	11.1	40	10.2	0.64
Detectable HIV RNA (exp)	119	14.2	36	10.3	0.07
CD4+ count (cell/mL)	599	386-826	524	313-816	0.01
ART duration (years)	11	4-19	13	4-19	0.85
ART duration (years)					
<6 months or naïve	115	12.2	43	11.0	
1-6	200	21.2	87	22.2	
7-14	237	25.1	91	23.3	
15-19	166	17.6	84	21.5	
≥ 20	227	24.0	86	22.0	0.88

Risk factors for HIV acquisition were heterogeneous between age groups, with intravenous drug use more frequent (34.3% vs 12.3%) and transmission by heterosexual intercourse less frequent (32.2% vs 49.4%) in the 50-59 than in ≥60 years group ($p<0.0001$). Consistently, prevalence of HCV positivity was higher in the 50-59 years group (38.0% vs 16.6%, $p<0.0001$).

ART duration was similar between age groups, both when considered in continuous ($p=0.85$) and in categories ($p=0.88$). Classes of previous ART duration were determined as quartiles in the ≥60 years class, after exclusion of naïve subjects.

As expected, comorbidities and multimorbidity were less frequent in the 50-59 than in the ≥60 years class (Table 2). By age class, ART duration showed an association with CVD, dyslipidemia, and bone loss frequency, whereas the relationship was less evident with CNS disturbances and non-AIDS-related malignancies (Table 3, Figure 1). To evaluate the strength of this association, we included age and sex in the logistic regression model, to account for these confounders (Table 4). In the 50-59 years group, CNS disturbance and presence of malignancies did not appear related to ART duration, whereas a consistent and significant risk increase for CVD, dyslipidemia and osteopenia/osteoporosis was observed. Consequently, the risk of multimorbidity also increased across ART duration categories.

In the ≥60 years group, the risk increase was less marked and inconsistently significant. For example, CVD risk was significantly increased only in those patients with ART duration ≥20 years. On the contrary, dyslipidemia and multimorbidity increase were consistently associated with longer ART duration.

Discussion

In this analysis of baseline data from a cohort study, we found that subjects aged 50-59 and ≥60 years had a risk of multimorbidity in positive relationship with years of ART exposure. As regards specific comorbidities, dyslipidemia showed the same trend in strata of age, whereas the relationship between ART duration and CVD and osteopenia/osteoporosis was more marked in the 50-59 years group with respect to the group ≥60 (29.5% vs 51.9%); this also accounts for the difference in multimorbidity among the two groups (25.8% vs 36.8%). In the 50-59 group ART duration seems to exert

Table 2. Comorbidities by age class.

Comorbidity	Age class (years)				p
	50-59		≥60		
	N	%	N	%	
CVD	279	29.5	203	51.9	<0.0001
Dyslipidemia	180	19.0	80	20.5	0.55
CNS	101	10.7	40	10.2	0.80
Osteopenia/osteoporosis	94	10.0	50	12.8	0.13
Non-AIDS-related malignancies	31	3.3	18	4.6	0.24
Multimorbidity	244	25.8	144	36.8	<0.0001

Table 3. Comorbidity (%) by ART duration and age class.

Comorbidity	ART duration					p	
	<6 months		1-6 yrs	7-14 yrs	15-19 yrs		
Age class (years)	50-59						
CVD	19.1		28.5	30.0	32.5	33.0	0.03
Dyslipidemia	5.2		15.0	19.4	19.9	28.6	<0.0001
CNS	10.4		12.0	7.2	10.2	13.7	0.35
Osteopenia/osteoporosis	2.6		9.0	9.7	9.0	15.4	0.002
Non-AIDS-related malignancies	4.4		2.0	3.8	2.4	4.0	0.72
Multimorbidity	12.2		22.0	23.2	28.3	37.0	<0.0001
Age class (years)	≥60 yrs						
CVD	44.2		42.5	51.6	50.0	67.4	0.002
Dyslipidemia	4.6		14.9	26.4	17.9	30.2	0.006
CNS	9.3		9.2	7.7	11.9	12.8	0.29
Osteopenia/osteoporosis	0.0		10.3	18.9	15.5	12.3	0.17
Non-AIDS-related malignancies	2.3		4.6	5.5	3.6	5.8	0.67
Multimorbidity	23.3		27.6	40.7	36.9	48.8	0.002

Figure 1. Comorbidities in strata of age and ART exposure.

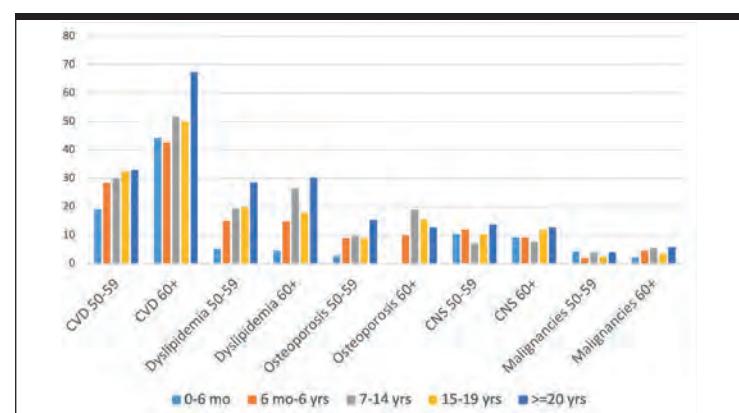


Table 4. Odds ratios and 95% confidence intervals for comorbidity by age class, age- and sex-adjusted.

Comorbidity	ART duration				
	<6 months	1-6 yrs	7-14 yrs	15-19 yrs	≥20 yrs
Age class (years)					
CVD	1.00 0.96-2.94	1.68 0.96-2.94	30.0	32.5	33.0
Dyslipidemia	1.00 1.29-7.95	3.20 1.29-7.95	19.4	19.9	28.6
CNS	1.00 0.56-2.45	1.17 0.56-2.45	7.2	10.2	13.7
Osteopenia/osteoporosis	1.00 1.07-13.01	3.74 1.07-13.01	9.7	9.0	15.4
Non-AIDS-related malignancies	1.00 0.12-1.71	0.45 0.12-1.71	3.8	2.4	4.0
Multimorbidity	1.00 1.06-3.90	2.04 1.06-3.90	23.2	28.3	37.0
Age class (years)					
	≥60				
CVD	1.00 0.45-1.99	0.94 0.60-2.67	1.27 0.56-2.52	1.19 1.22-5.58	2.61
Dyslipidemia	1.00 0.78-16.82	3.61 1.74-34.94	7.80 1.01-21.46	4.66 2.04-40.37	9.08
CNS	1.00 0.28-3.46	0.98 0.23-3.12	0.85 0.41-4.84	1.41 0.44-4.98	1.48
Osteopenia/osteoporosis	n.e. 0.74-4.35	1.00 0.61-3.87	1.79 0.51-3.38	1.54 0.51-3.38	1.31
Non-AIDS-related malignancies	1.00 0.22-18.59	2.01 0.26-20.56	2.30 0.15-14.89	1.50 0.29-22.57	2.55
Multimorbidity	1.00 0.54-2.93	1.25 0.96-5.04	2.20 0.82-4.39	1.90 1.38-7.15	3.14

a significant impact on CVD, dyslipidemia and osteopenia/osteoporosis and, in general, on the multimorbidity, but not on CNS disturbance and malignancy.

In the ≥60 group ART duration impacts on dyslipidemia, while an effect on CVD and multimorbidity appears only over 20 years of therapy. It is noteworthy that the effect of ART duration on the onset of comorbidities appears less marked among patients aged ≥60 years, with respect to those aged 50-59 years. We can hypothesize that this phenomenon could be due to the fact that

PLWH present two profiles: those growing old with antiretroviral therapy and elderly people in antiretroviral therapy. Those who grew old with HIV and with ARV learned, over time, to perform timely controls, screening investigation and treatments for comorbidities.

The higher number of over-sixties with CVD and osteopenia/osteoporosis could be the effect of the exposition to more toxic antiretrovirals, like abacavir, protease inhibitors and tenofovir disoproxil fumarate. On the other hand, we should also consider that, among over-sixties the effect of age per se on CVD and dyslipidemia became preponderant with respect to the effect of ART and HIV infection duration.

In a recent issue of the FUNCRAIL study [13], 801 PLWH were stratified by chronological age (50-54, 55-64 years, and > 65) and by the year of HIV diagnosis (before 1996 and after 1996).

Among patients diagnosed before 1996, the Authors found an increased burden of comorbidities and a higher prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), history of cancer, osteoarthritis, depression, and other psychiatric disorders, but no differences regarding frailty and physical function; the prevalence of frailty and poor physical function was significantly higher among patients aged 65 years or more. Among patients aged ≥65 years, the most prevalent comorbidities were hypertension, diabetes, dyslipidemia, current cancer, and osteoarthritis.

Despite the relevant difference between the results of the two studies, in the SCOLTA cohorts the two profiles of PLWH significantly differed in terms of comorbidities, as also was observed in the FUNCRAIL study.

Another interesting aspect was a comparison with the general Italian population, where the information was available [14]. An overall comparison was not feasible, since the age distribution of our patients was remarkably different. However, where information was provided in age class, we could compare some specific diseases (**Table 5**). For example, in a survey conducted in 2010, an overall 1.7% of men and 12.0% of women were reported as suffering from osteoporosis. Limiting the information to age classes comparable with ours, men aged 54-59, 60-64 and 65-74 years had a prevalence of osteoporosis of 2.2%, 1.7%, and 4.5% respectively, versus 9.0%, 9.0% and 12.6% in our sample.

On the contrary, in the same age classes the presence of osteoporosis in women was 18.0%, 21.2%, and 31.9% in the general Italian population, and 17.7%, 20.0% and 29.4% among women living with HIV.

Similarly, CNS disturbance and hypertension were more frequent in men from SCOLTA study than in the general population, whereas diabetes prevalence was comparable. In women, we did not observe any remarkable differences.

In brief, comparing our data with those obtained from the general population, we can observe that, in the classes of age considered, over-fifties males are more exposed to osteopenia/osteoporosis and, if over-sixties, also to high blood pressure and CNS disturbances. On the other hand, women seem less exposed to diabetes and osteoporosis; this could be due to the success, in our outpatient facilities, of early diagnosis and treatment policy in post-menopausal HIV-positive women, a category considered at higher risk for this comorbidity.

This study has some limitations.

First, the Infectious Diseases Clinics involved in the SCOLTA study are not formally representative of the Italian Clinics (i.e., at the national level), because they were not randomly selected but participated into our observational study on a volunteer basis. Second, the subjects were not fully representative of all PLWH followed in the Infectious Diseases Clinics participating into the

Table 5. Comorbidities by age class (%), comparison with the general Italian population.

	M			F		
	55-59	60-64	65-74	55-59	60-64	65-74
Diabetes						
ISTAT	7.4	9.4	12.6	5.9	7.3	13.1
SCOLTA	8.0	9.6	11.0	3.5	2.9	8.8
Hypertension						
ISTAT	-	-	43.4	-	-	48.3
SCOLTA			55.9			52.9
CNS disturbance						
ISTAT	-	-	7.3	-	-	11.6
SCOLTA			9.4			11.8
Osteoporosis						
ISTAT	2.2	1.6	4.5	18.0	21.2	31.9
SCOLTA	9.0	9.0	12.6	17.7	20.0	29.4

SCOLTA study, but only of those in need of initiating a new ART drug in the considered period.

Last, comorbidities were only reported if previously diagnosed, so an underestimate was possible.

In conclusion, PLWH over-fifties present different risk profiles for comorbidities, according to their ART exposure, and should not be considered as a uniform group. Distinguishing them according to different profiles may contribute to design different diagnostic and therapeutic approaches. ■

REFERENCES

1. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, Cicalini S, D'Abbraccio M, d'Ettorre G, et al. *Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review*. BMC Infect Dis. 2017; 17: 551.
2. Rasch MG, Engsig FN, Feldt-Rasmussen B, Kirk O, Kronborg G, Pedersen C, et al. *Renal function and incidence of chronic kidney disease in HIV patients: a Danish cohort study*. Scand J Infect Dis. 2012; 44: 689-96.
3. Madsen LW, Fabricius T, Hjerrild S, Hansen TM, Mössner BK, Birkemose I, et al. *Depressive symptoms are frequent among drug users, but not associated with hepatitis C infection*. Scand J Infect Dis. 2014; 46: 566-72.
4. van den Dries LWJ, Wagener MN, Jiskoot LC, Visser M, Robertson KR, Adriani KS, van Gorp ECM. *Neurocognitive impairment in a chronically well-suppressed HIV-infected population: the Dutch TREVI cohort study*. AIDS Patient Care STDs. 2017; 31: 329-34.
5. Kruger MJ, Nell TA. *Bone mineral density in people living with HIV: a narrative review of the literature*. AIDS Res Ther. 2017; 14: 35.
6. Ji Y, Lu H. *Malignancies in HIV-infected and AIDS patients*. Adv Exp Med Biol. 2017; 1018: 167-79.
7. Krentz HB, Kiewer G, Gill MJ. *Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in southern Alberta, Canada, from 1984 to 2003*. HIV Med. 2005; 6: 99-106.
8. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, et al. *Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era*. PLoS One. 2013; 8: e59768.
9. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. *Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis*. Lancet HIV. 2015;2: e438-44.
10. De Francesco D, Verboeket SO, Underwood J, Bagkeris E, Wit FW, Mallon PWG, et al. *Pharmacokinetic and clinical observations in PeoPle over fiftY (POPPY) study and the AGEhIV cohort study. Patterns of cooccurring comorbidities in people living with HIV*. Open Forum Infect Dis. 2018; 5: ofy272.

- 11.** Maggi P, Santoro CR, Nofri M, et al. *Clusterization of co-morbidities and multimorbidities among persons living with HIV: a cross-sectional study*. BMC Inf Dis 2019; 19: 555.
- 12.** Bonfanti P, Martinelli C, Ricci E, et al. CISAI Group (Italian Coordinators for the Study of Allergies HIV Infection). *An Italian approach to post marketing monitoring: preliminary results from the SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals) project on the safety of lopinavir/ritonavir*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 39: 317-20.
- 13.** Branas F, Galindo MJ, Torralba M, et al, FUNCFRAIL Study Group. *Long-term HIV survivors and adults 65 or over with HIV: two separate profiles with different needs*. 18th European AIDS Conference PI 17/00859
- 14.** Health Department [Ministero della Salute]. *Report on the health situation in Italy, 2009-2010*. [Relazione sullo stato sanitario del paese 2009-2010]. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1655_allegato.pdf (last access 4 Feb 2022)

HIV-HCV FREE. Collaborazione infettivologi-MMG e specialisti per la diagnosi precoce delle infezioni da HIV e HCV.

HIV-HCV FREE. Infectivologists, GPs and specialists collaborate for early diagnosis of HIV and HCV infections.

Giancarlo Orofino¹, Olivia Bargiacchi², Maria Grazia Oliveri³, Giuliano De Santis³, Eva Mesturino³, Luca Bonatti⁴, Daniela Della Piana⁵, Carlo Romano⁶, Chiara Pasqualini⁷, Marta Guastavigna¹

¹ Divisione A Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

² Divisione Malattie Infettive, Ospedale Maggiore della Carità, Novara

³ MMG, ASL Città di Torino

⁴ Divisione di Chirurgia, Ospedale Maria Vittoria, Torino

⁵ Specialista Ambulatoriale, ASL Città di Torino

⁶ Distretto Nord-Ovest, ASL Città di Torino

⁷ SEREMI, Regione Piemonte.

Riassunto

Il Progetto HIV-HCV free nasce nel contesto di alcune esperienze torinesi di collaborazione tra Specialisti Infettivologi, Medici di Medicina Generale, Specialisti Ambulatoriali e Associazioni sul territorio con l'obiettivo di rendere sempre più facile offrire i test per le infezioni da HIV e HCV da parte dei medici e accedervi da parte delle persone. Il progetto si propone di implementare l'offerta dei test coinvolgendo sempre più professionisti e costruendo percorsi di accesso fruibili da tutti e con uno stretto legame con il Reparto di Malattie Infettive di riferimento. Inoltre, obiettivo del progetto è aumentare la domanda dei test da parte delle persone, attraverso iniziative informative ed educative utilizzando web, Social Network e incontri in presenza.

Abstract

The HIV-HCV free Project was born in the context of some Turin experiences of collaboration between Infectious Disease Specialists, General Practitioners, Outpatient Specialists and Associations in the area with the aim of making it easier to offer tests for HIV and HCV infections by doctors and access it by people. The aim of the project is to implement the testing offer involving more professionals and building access paths that can be used by all and with a close link with the relevant Infectious Diseases Department. Furthermore, the aim of the project is to increase people's demand for tests, through information and educational initiatives using the web, Social Network and face-to-face meetings.

Autore per la corrispondenza:

Giancarlo Orofino

Malattie Infettive e Tropicali,
Ospedale Amedeo di Savoia,
Torino

giancarlo.orofino@aslciittaditorino.it

Keywords:

HIV and HCV early diagnosis; unawareness; HIV and HCV prevention; multidisciplinary collaboration

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2022; 7(1): 9-12

DOI: 10.19198/JHA31528

Introduzione

Dati epidemiologici europei (eCDC) [1] e italiani (ISS) [2] riportano che circa un 50% di soggetti a cui viene diagnosticata la infezione da HIV presentano una situazione clinica già avanzata, con AIDS conclamato o immunocompromissione con conta dei linfociti CD4 < a 350/mmc o < 200/mmc.

L'infezione, cioè, è già presente da un significativo numero di anni. La domanda principale, che in campo medico scientifico si è posta e continua a porsi, è se si poteva fare una diagnosi prima, in anticipo rispet-

to a quella osservata. Anticipare la diagnosi previene nuove infezioni (i soggetti non in trattamento antiretrovirale in quanto inconsapevoli sono fonte di circa il 40% delle nuove infezioni, [3]) e permette al soggetto malato, che entra subito in un percorso di cura, di avere una aspettativa di vita decisamente superiore rispetto a coloro che si presentano con una diagnosi tardiva.

Si stima che i soggetti HIV positivi in Italia che non sono a conoscenza della propria malattia (inconsapevoli) siano circa 15000 [4]. Di essi, 1200 circa vivono

in Piemonte, inclusi nei circa 10000 pazienti viventi con HIV (numero che si ricava dai dati del SEREMI) nella nostra regione. Tale dato (1200 inconsapevoli) si evince considerando che il Piemonte contribuisce con l'8% dei casi al numero dei sieropositivi in Italia (circa 150.000) ed applicando le stesse percentuali anche agli inconsapevoli.

Riguardo all'infezione da HCV, si posseggono pochi dati sul grado di malattia al momento della diagnosi, perché non è attivo un registro di sorveglianza; tuttavia, dati della letteratura scientifica indicano attorno al 20% le persone che vengono diagnosticate in una fase avanzata.

Sempre per quel che concerne la infezione da HCV, si stima che i pazienti inconsapevoli siano in numero 10 volte superiori a quelli con HIV, nella survey condotta dalla associazione EPA C, e addirittura 20 volte superiori [5].

Nel dibattito scientifico degli ultimi dieci anni, è emerso chiaramente come le diagnosi di entrambe le patologie possono essere anticipate (diagnosi precoci) attraverso una maggiore attenzione alla possibile presenza di tali infezioni in occasione di controlli medici generali o per altre patologie e/o attraverso la prescrizione dei test diagnostici (sierologici) in presenza di determinati fattori di rischio [6]. Sono le cosiddette "occasioni perse" (*missed opportunities*) [7].

Sul versante sociale, invece, è opinione comune che la incapacità delle campagne informative di raggiungere in maniera efficace la popolazione riduca la percezione del rischio e di fatto non costituisca un input, per la popolazione con comportamenti a rischio, ad eseguire con continuità i test diagnostici.

Vengono pertanto a delinearsi due principali campi di intervento, ossia sull'offerta del test (in ambito biomedico o comunque legato alle cure) e sulla domanda (ambito educazionale, informativo, sociale). La sovrapposizione di alcuni fattori di rischio comuni tra le due patologie, unito anche alla impossibilità ad una prevenzione attraverso un vaccino, rende ipotizzabile e fattibile un percorso comune di diagnosi precoce.

Il progetto HIV-HCV Free punta ad implementare sia l'offerta sia la domanda di esecuzione dei test per HIV e HCV in ambito della città di Torino e provincia (con possibili ritorni positivi anche in ambito regionale) rifacendosi anche ad un progetto pilota dal titolo "Strategie di diffusione del Test HIV a risposta rapida: un progetto di collaborazione tra Ospedale e Medicina Generale", che ha confermato la fattibilità e la buona accettazione dell'offerta del test HIV a risposta rapida

su essudato gengivale (OraQuick Advance HIV 1-2 ®) in un ambito di Medicina Generale.

Nel 2015, in questo progetto, sono stati formati 73 medici di medicina generale (MMG) su come eseguire il test HIV salivare, sul counseling pre- e post-test e sulla procedura in caso di risultato positivo. 771 soggetti hanno effettuato il test HIV salivare: 458 maschi, 313 femmine; la maggior parte aveva tra i 31 e i 50 anni ed era nato in Italia; 612 hanno dichiarato un orientamento sessuale di tipo eterosessuale, 41 MSM, 101 non lo ha dichiarato (ed è emersa la difficoltà del MMG ad affrontare l'argomento "orientamento sessuale"; 17 provenivano dall'area della tossicodipendenza. Sono stati individuati 3 soggetti con infezione da HIV e inviati all'Ospedale di Malattie Infettive dove il risultato è stato confermato. Il tasso di prevalenza generale di infezione da HIV è stato del 0.4%. [8]

I risultati di questo progetto sono stati incoraggianti, si è avuta la conferma della fattibilità e della buona accettazione dell'utilizzo del test HIV salivare a risposta rapida da parte dei MMG. La formazione dei MMG è stata molto importante, così come la stretta collaborazione con l'Ospedale di Malattie Infettive per l'invio dei soggetti riscontrati positivi. Sono state rilevate alcune criticità strettamente correlate alla situazione contingente della relazione MMG-paziente rispetto alla proposta del test HIV e/o HCV accompagnata all'indagine sulla sfera sessuale o sull'utilizzo di sostanze stupefacenti. Inoltre, è emersa l'importanza della costruzione di percorsi accessibili e diretti di accesso al test di conferma presso il reparto di Malattie Infettive. Sulla base dei risultati ottenuti, gli OBIETTIVI del progetto HIV-HCV Free sono stati così formulati:

- Formare MMG e specialisti ambulatoriali (SA), di alcune specialità "chiave" in questo campo sulle strategie per arrivare ad una diagnostica precoce di HIV e HCV
- Diagnosticare il maggior numero possibile di inconsapevoli HIV e/o HCV
- Ridurre di conseguenza il numero di contagi da soggetti inconsapevoli

Materiali e metodi

• Scouting di Medici di Medicina generale (MMG) e Specialisti Ambulatoriali (SA) interessati e/o interessabili al progetto, partendo da un pool di professionisti che si è creato in questi anni, i quali costituiscono un network già attivo e coinvolgibile anche in questa fase. La strategia di sviluppo è pertanto quella a cerchi concentrici.

- Condivisione ed utilizzo di un sito web (HIVHCVfree.it) che funga da contenitore di materiale scientifico e di interfaccia per lo scambio di informazioni, discussione/gestione/epicrisi di casi clinici.
- Riunioni in presenza (compreso un convegno annuale) o via web per aggiornamento, scambio di esperienze. I riferimenti scientifici e legislativi di riferimento principali sono costituiti da:
 - le HIV Indicator Conditions: guida redatta dal European CDC [6]
 - il documento regionale "Politiche di offerta del test HIV in Piemonte" [9]
 - il decreto del Ministero della Salute "Screening nazionale gratuito per la eliminazione del virus HCV"
- Fornitura di test. Fase pragmatica, in cui ai professionisti coinvolti viene data la possibilità di effettuare i test HIV e HCV (approvati CE e commercializzati in Italia) presso il proprio studio medico
- "Colonizzare", "parassitare" (per analogia con quanto fanno i virus) i social media (Facebook, Instagram, gruppi, etc.) con informazioni e tutorial, stimolando discussione ed interessi.
- Spingere gli utilizzatori, secondo una strategia di nudging o spinta gentile [10], all'esecuzione dei test HIV e HCV, focalizzando i messaggi sulla importanza, per sé stessi, di una diagnosi precoce e, per gli altri, di una salvaguardia e protezione dal contagio
- Indicatori di risultato:
 - N° di test (HIV e HCV) richiesti dai medici (% di aumento rispetto al basale)
 - N° di nuove diagnosi di infezioni da HIV e HCV
 - N° di test HIV eseguiti nel territorio torinese

Risultati

Il progetto ha preso concretamente forma procedendo a metà 2021 nella costruzione del sito internet <https://hiv-hcvfree.it/>, del profilo Instagram @hivhcvfree e della pagina Facebook HIV-HCV Free.

Attraverso post, articoli e newsletter sono proposti contenuti di approfondimento e iniziative di divulgazione e testing.

Il Progetto HIV/HCV Free ha aderito alla #EuropeanTestingWeek, campagna europea che incoraggia le organizzazioni partner ad unirsi per incrementare gli sforzi nell'effettuare dei test per HIV e HCV e promuovere la consapevolezza dei benefici nel farli. Sono stati acquistati test per HIV e per HCV e sono stati resi disponibili negli studi medici di due nostri collaboratori MMG per lo screening gratuito in ambulatorio.

È stata realizzata una cartellonistica specifica per gli ambulatori dei medici per coinvolgere i pazienti affetti nel periodo della European Testing Week (22-29 novembre 2021). Sono stati somministrati tutti i 50 test acquistati, sia per HIV sia per HCV. Tutti i test sono risultati negativi. L'iniziativa è stata molto ben accettata da tutti i partecipanti.

Dal punto di vista dei medici, questi hanno riscontrato una importante facilità nella proposta del test ai pazienti, aiutati dalla cartellonistica posta nelle sale di attesa che "preparava" il paziente.

I pazienti hanno dimostrato di apprezzare l'accessibilità immediata del test e il clima di fiducia nel quale è stato possibile eseguirlo, in un contesto, a maggior ragione (pandemia Covid-19), caratterizzata da forte difficoltà all'accesso al test nei punti prelievi territoriali.

Discussione

La "normalizzazione" del test HIV e, a traino, di quello HCV, è un punto fondamentale per diagnosticare gli inconsapevoli. L'invio basato su dati clinici e/o epidemiologici può aiutare in maniera significativa la inerzia/paura da parte dei prescrittori. Una offerta alternativa e complementare (point of care) ai tradizionali siti di testistica, come anche il Piano Nazionale AIDS 2017-2019 incentiva e sostiene [11], può intercettare soggetti esitanti, fragili, timorosi o con altre problematiche di accesso al test. ■

BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2020 – 2019 data*. Last access February 22, 2022 at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2020-2019-data>.
2. Regine V, Pugliese L, Boros S. et al. *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia al 31 dicembre 2019*. Not Ist Super Sanità 2020; 33: 3-59.
3. Li Z, Purcell DW, Sansom SL et al. *Vital Signs: HIV Transmission Along the Continuum of Care – United States, 2016*. MMWR, 2019; 68: 267- 272.
4. Mammone A, Pezzotti P, Regine V, et al. *How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data*. AIDS 2016; 30: 1131-1136.

5. Kondili LA, Andreoni M, Alberti A, et al. *Estimated prevalence of undiagnosed HCV infected individuals in Italy: A mathematical model by route of transmission and fibrosis progression.* Epidemics. 2021; 34:100442.
6. AA.VV. *HIV indicator conditions: guidance for implementing HIV testing in adults in Health Care settings.* Last access February 22, 2022, at https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/assets/files/pdb/20114202/20114202_d7_en_ps.pdf
7. Ni Gusti Ayu Nanditha, St-Jean M, et al. *Missed opportunities for earlier diagnosis of HIV in British Columbia, Canada: A retrospective cohort study.* PLoS One. 2019; 14: e0214012.
8. Orofino G, et al. *Strategia per una diagnosi precoce di infezione da HIV.* Atti del Congresso SIMIT 8-11 novembre 2015.
9. Politiche di offerta del test HIV in Piemonte (anno 2016). last access February 22, 2022, at <https://www.seremi.it/sites/default/files/POLITICHE%20DI%20OFFERTA%20DEL%20TEST%20HIV%20IN%20PIEMONTE%202016.pdf>
10. Thaler RH, Sustein CR. *Nudge. La spinta gentile. La nuova strategia per migliorare le nostre decisioni su denaro, salute, felicità.* Feltrinelli, 2014.
11. Piano Nazionale di interventi contro HIV e AIDS. Last access February 22, 2022, at https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf

Consequences of COVID-19 and lockdown measures among People Living with HIV in Italy.

Conseguenze della COVID-19 e delle misure di lockdown tra le persone che vivono con HIV in Italia.

Alice Ranzani¹, Giuseppe Lapadula^{1,2}, Alessandro Soria¹, Elisa Colella¹, Viola Cogliandro¹, Francesca Sabbatini¹, Nicola Squillace¹, Paolo Bonfanti^{1,2}

¹ Department of Infectious Diseases, San Gerardo Hospital, Monza, Italy

² University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

Abstract

We conducted a survey aimed at estimating the burden of COVID-19 epidemic on HIV-infected patients healthcare during the first pandemic wave. The interview was conducted in a single outpatient clinic for HIV-infected patients at San Gerardo Hospital, Monza from May to Sep 2020. All consecutive patients presenting for scheduled clinical appointment were asked about the impact of COVID-19 on their life, access to health-services and treatment adherence. Possible associations between patients' characteristics and risk of treatment discontinuation or viral rebound were explored using chi-squared test or Fisher's exact test. Two-hundred and forty-three patients were interviewed (76.5% men, 81% Italians, 27.1% MSM, 21.4% >60 years old). Four patients (1.6%) have had COVID-19 diagnosed by a nasopharyngeal swab, 18 (7.4%) had developed symptoms of COVID-19 but were not tested and 31 patients (12.7%) reported a close contact with confirmed/suspected cases of COVID-19. Thirteen had a relative who died of COVID-19. One in 5 patients reported significant economic losses and 1 in 4 reported they had suffered from severe psychological distress. Two thirds of the patients had their HIV-appointments postponed and 21 (8.6%) reported they had unaddressed health problems during the lockdown. Twenty-two patients reported incomplete adherence to ART, 6 had a viral rebound to >50 copies/ml. Migrants had significantly higher rates of treatment interruption (19.6% vs. 2%; p<0.001) and virological failure (8.7% vs. 1%; p<0.001) than Italian-born patients. Containment measures of COVID-19 can have indirect effect on HIV-treatment adherence and patients wellness. However, this may guide future reflexions on new care models.

Riassunto

È stata realizzata un'intervista per indagare le conseguenze della COVID-19 sui pazienti HIV-positivi durante la prima ondata pandemica. L'intervista è stata realizzata presso l'ambulatorio di Malattie Infettive dell'Ospedale San Gerardo di Monza tra maggio e settembre 2020. I pazienti sono stati sottoposti ad un'intervista che includeva domande sull'impatto di COVID-19 dal punto di vista personale, economico e dell'accesso alle cure. Abbiamo inoltre indagato la presenza di fattori di rischio che favorivano l'interruzione della ART e un rebound della carica virale. Sono stati intervistati 243 pazienti (76.5% uomini, 81% Italiani, 27.1% MSM, 21.4% >60 anni). Quattro (1.6%) avevano ricevuto una diagnosi di COVID-19 con conferma microbiologica, 18 (7.4%) avevano manifestato sintomi compatibili ma non avevano effettuato tampone nasofaringeo. Tredici avevano perso un familiare a causa di COVID-19; 1 su 5 riferiva importanti perdite economiche e 1 su 4 stress psicologico. Due terzi dei pazienti avevano dovuto posporre le visite di controllo per l'infezione da HIV e 21 riferivano problematiche di salute che non era stato possibile gestire durante il periodo di lockdown. Venticinque pazienti hanno riferito un'aderenza subottimale alla ART e per 6 è stata documentata una carica virale >50 cp/ml; i pazienti di origine non italiana presentavano un rischio aumentato di interrompere la ART (19.6% vs. 2%; p<0.001) e di fallimento viologico (8.7% vs. 1%; p<0.001). Le misure di contenimento del COVID-19 hanno avuto quindi effetti indiretti sul benessere delle persone HIV-positive; la stessa epidemia può rappresentare un'occasione per riflettere su possibili nuovi modelli di gestione delle cure.

Corresponding author:

Alice Ranzani
SC di Malattie Infettive, ASST di Monza
Ospedale San Gerardo
Via G.B Pergolesi 33, Monza

alice.ranzani@asst-monza.it

Keywords:
COVID-19; HIV;
retention-in-care; care models

Conflict of interest: None

JHA 2022; 7(1): 13-18

DOI: 10.19198/JHA31529

Background

During the first wave of the COVID-19 pandemic, Italy implemented the earliest, longest, and most radical lockdown measures outside of China. Between March 9th and May 4th, 2020, non-essential business

activities were closed and restrictions to citizen's free of movement were introduced. Although the access to hospital or other health-care facilities was allowed, "non-essential movements" were discouraged, and a "stay-at-home" order was issued.

Moreover, most services for HIV-positive patients were converted to COVID-units, further reducing access to non-urgent care (1,2). In a context of fear and uncertainty, although we tried to ensure continuity of care, it is foreseeable that the most fragile groups of people living with HIV (PLWH) may have encountered difficulties in accessing care or maintaining their adherence to treatment (3,4).

The present survey was therefore aimed at estimating the burden of COVID-19 epidemic and of the related restrictions on PLWH healthcare. Moreover, we aimed at identifying possible factors associated with treatment discontinuation or reduced adherence.

Methods

Setting

This observational study was conducted in a single outpatient clinic for HIV-infected patients at San Gerardo Hospital, Monza. The clinic takes care of about 1500 patients with HIV infection.

Table 1. Characteristics of the study population.

Characteristic (N=243)	N (%) or Mean (SD)
Gender/sex	
Cisgender men	186 (76.5%)
Cisgender women	52 (21.4%)
Transgender women	5 (2.1%)
Age, years	
	50.7 (11.2)
Risk factors for HIV infection	
Intravenous drug use	29 (11.9%)
Heterosexual intercourses	123 (50.6%)
MSM/TG Female	71 (29.2%)
Other	5 (2%)
Unknown	15 (6.2%)
Country of birth	
Italian born	197 (81.1%)
Foreign born	46 (18.9%)
CD4+ count, cells/mm³¹	
	701 (307)
HIV-RNA¹	
<50 copies/ml	226 (93%)
50-200 copies/ml	13 (5.3%)
>200 copies/ml	3 (1.2%)

¹ Latest measurement available before March 2020.

Between March and May 2020, the activity of the HIV clinic was largely reduced. All non-urgent blood tests and in-person visit with the physicians were cancelled and postponed, unless non-deferrable. Successively, the majority of follow up visits were performed using telemedicine. Antiretroviral treatment (ART) distribution at the clinic was never interrupted.

Population

All the first consecutive patients accessing one of the 3 offices at our HIV clinic for a scheduled appointment for the first time after the imposed “lock-down” were enrolled in the study.

Study design

A structured interview involving questions on the impact of COVID-19 on their life (being directly infected by COVID-19 or ill during the previous months, having a relative died by COVID-19, having an increase in psychological stress, having experienced financial loss), on their experience with the accessibility of health-services during the pandemic (access to the HIV clinic and other health-services) and ART adherence was conducted during the visit.

The interview included multiple choice questions and closed-ended question. Adherence to antiretroviral treatment was measured on a Visual Adherence Scale, ranging from 1 (worst adherence) to 10 (best adherence). Adherence was considered incomplete when a score ≤ 9 was marked.

Data on HIV-RNA and CD4+ cells count were retrospectively collected considering the results of the routine blood test regularly performed before the clinical appointment.

Virological rebound and variation of the CD4+ cells count was assessed considering the results of this blood test and the previous blood test available, performed before the onset of COVID-19 pandemic in Monza.

Statistical analysis

Possible associations between patients' characteristics and risk of treatment discontinuation or viral rebound were explored using chi-squared test or Fisher's exact test, where appropriate.

Results

Two-hundred and forty-three patients were interviewed between May 5th and Sep 30th, 2020 (**Table 1**). Of them, 186 (76.5%) were cis-gender men and 197

(81.1%) were Italian. Median age was 50.7 years old (SD 11.4); in particular, the 21.4% of patients were older than 60 years. Half of the patients had acquired HIV infection through heterosexual intercourse (123, 50.6%), while 71 (29.2%) were MSM or female transgender and 29 (11.9%) reported a previous intravenous drug use.

Among the study population, 4 participants (1.6%) reported a previous COVID-19 infection which was diagnosed by a nasopharyngeal swab, while 18 participants (7.4%) had developed symptoms of COVID-19 (either fever, respiratory symptoms, or ageusia/anosmia) but were not tested. Moreover, 31 participants (12.7%) reported at least a previous close contact with a confirmed or suspected case of COVID-19. Overall, 19 participants (7.8%) were subject to quarantine during the previous months (**Figure 1**).

In the second part of the interview, we explored indirect consequences of the COVID-19 pandemic on the study population (**Figure 2**). Thirteen participants (7.8%) had relatives or friends who had died of COVID-19. Twelve participants (4.9%) permanently lost their job and one 1 in 5 patients (49/243, 20.2%) reported significant economic losses during the lockdown (**Figure 2**). A quarter of the participants (61/243, 25.1%) reported to have suffered from severe psychological distress. Twenty-one participants (8.6%) reported they had unaddressed health problems during the lockdown and 13 (5.3%) felt abandoned by their treating physicians.

Two thirds (68.3%) of the participants had their HIV-appointments postponed. In the majority of cases, the appointments were postponed for hospital/physician decision, mainly because of work overload (145/166, 87.3%). Only 4 participants (2.4%) had postponed a clinic appointment for personal choice. In addition, half of the patients (121, 49.8%) reported that during the study period one or more other health appointments were canceled or delayed, including radiologic exams or other diagnostics (61/123 answers, 49.6%), specialist consultations (57/123, 46.3%), periodic screenings (15/123, 12.2%), vaccinations (13/123, 10.6%), elective surgery (5/123, 5.6%), in-vitro fecundation (2/123, 1.6%) and others (7/123, 5.7%).

Incomplete adherence during the lock-down, measured as a score ≤ 9 on a Visual Adherence Scale, was reported by 22 (9%) participant (**Figure 3**).

Thirteen participants reported ART discontinuation for more than 48 hours, while ART interruption lasted

Figure 1. Results of the survey: proportion of COVID-19 infection, close contact with COVID-19 infected people and quarantine among the study population.

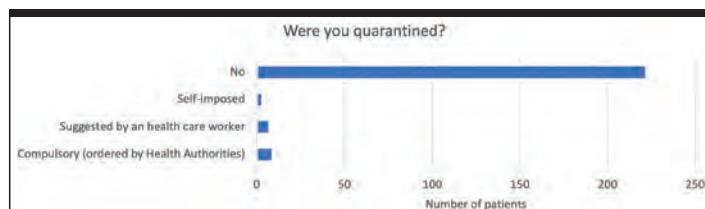
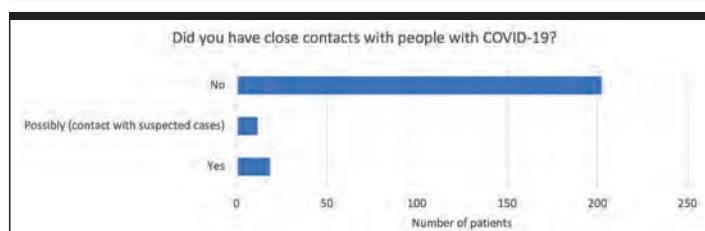
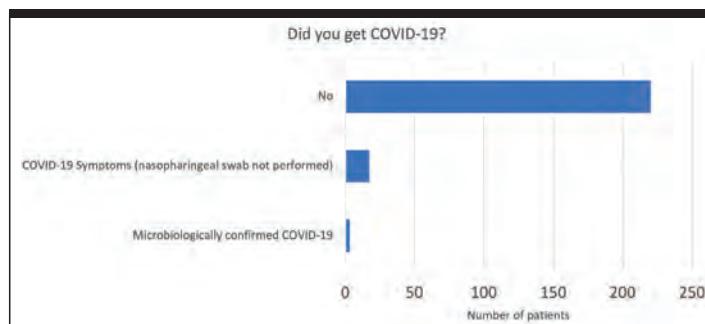
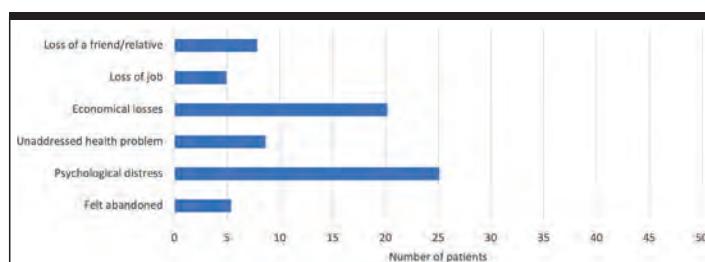
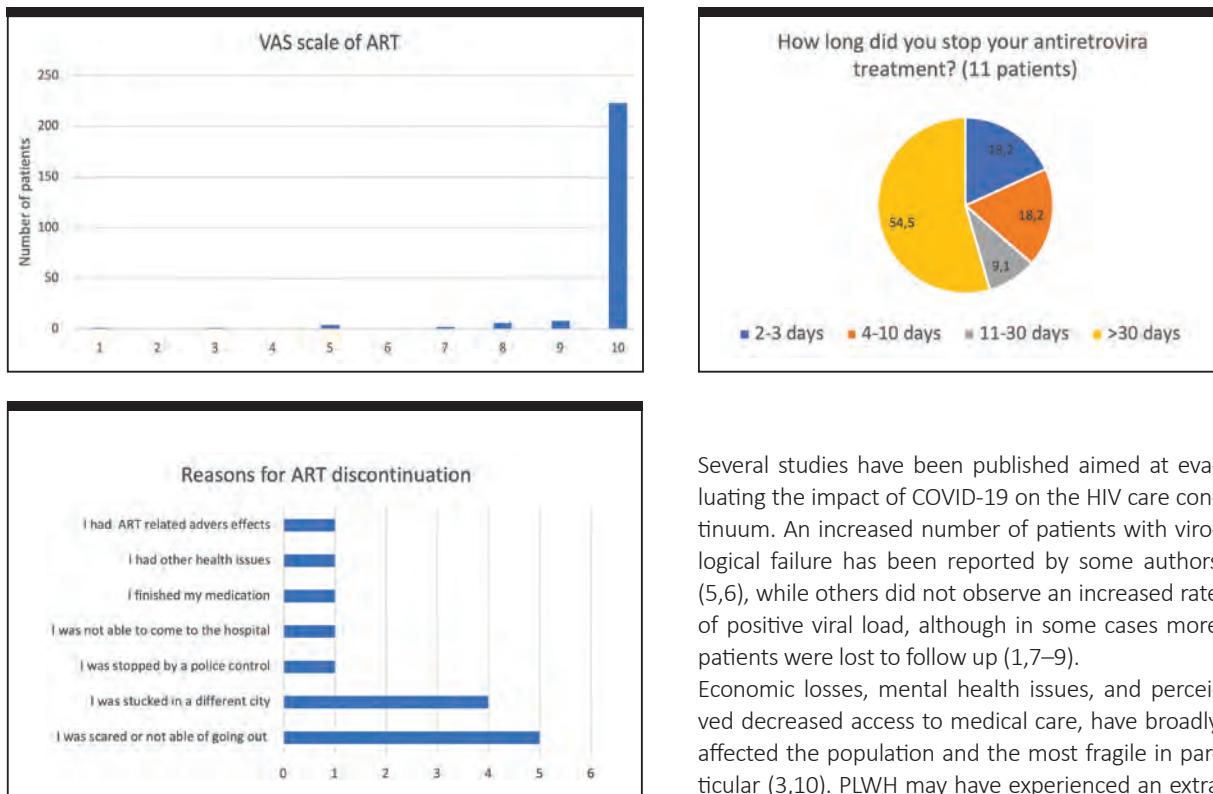


Figure 2. Indirect consequences of COVID-19 pandemic among the study population: economic and psychological issues among the study population.



more than 30 days for 6 of them. The most frequent reason for ART interruption was missed drug refill due to fear of getting infected when leaving home (5 participants) or movement restriction imposed by the government (4 participants).

Six participants who were previously virally suppressed experienced a viral rebound (>50 copies/ml); in four of these, the viral load was >200 copies/ml. Twenty-two patients (9%) experienced a drop in CD4+ cells count of 30% or more, as compared to the levels measured right before the lockdown.

Figure 3. ART adherence: self-reported adherence measured on a Visual Adherence Scale, duration and causes of the ART discontinuation.

Migrants presented both significantly higher rates of treatment interruption (19.6% vs. 2%; $p<0.001$) and virological failure (8.7% vs. 1%; $p<0.001$) than Italian-born participants (**Figure 4**). Although not statistically significant, a trend towards higher rates of treatment discontinuation was observed in women (9.6% vs. 4.2%; $p=0.126$). No further associations were found considering other patients' characteristics, such as age (<60 or ≥ 60 years old), risk factors for HIV infection acquisition, time since ART initiation and CD4+ cells count.

Discussion

In this observational study, we aimed at exploring the consequences of COVID-19 pandemic on a cohort of HIV-infected patients at a large hospital in northern Italy. We observed a significant impact of the pandemic on the HIV patients of our clinic, ranging from being directly affected by COVID-19 illness, to economic damage or job loss, to the difficult to solve health issues due to inaccessibility of hospitals and finally a reduced adherence to ART and virological rebound.

Several studies have been published aimed at evaluating the impact of COVID-19 on the HIV care continuum. An increased number of patients with virological failure has been reported by some authors (5,6), while others did not observe an increased rate of positive viral load, although in some cases more patients were lost to follow up (1,7–9).

Economic losses, mental health issues, and perceived decreased access to medical care, have broadly affected the population and the most fragile in particular (3,10). PLWH may have experienced an extra psychological distress, fearful of being at higher risk of serious consequences of the infection, or being forced to interrupt ART and therefore to have deterioration of their clinical status, as well as avoidance of HIV appointment in fear of getting exposed to COVID-19 (7,11–13). Moreover, patients may have been modifying their ART regimen in order to “spare tablets”, in fear of running out of the treatment without being able to get supplies (6).

In our study, we observed a correlation between virological rebound and not being Italian born. As previously highlighted, the pandemic increased disparities in the most fragile populations, including migrants. Foreign patients were potentially more affected by all these indirect consequence of COVID-19 pandemic (2,14–16) and this could have negative impact on their retention in care.

Mitigation strategies, could have been less effective for them, as they could be more difficult to reach via phone calls (17).

Moreover, although in Italy patients receive essential health cares (such as ART) irrespectively of their legal status and ART dispensation was granted at the hospital, patients without regular documents may have

avoided more frequently going out from home in fear of police check.

The actual HIV care framework is based on the 90-90-90 targets (90% of PLWH aware of their HIV status, 90% of them on ART, 90% of them with virological suppression, and more recently, 90% of them with a good quality of life)(18). Covid-19 had a variably negative effect on all these targets (7,17,19).

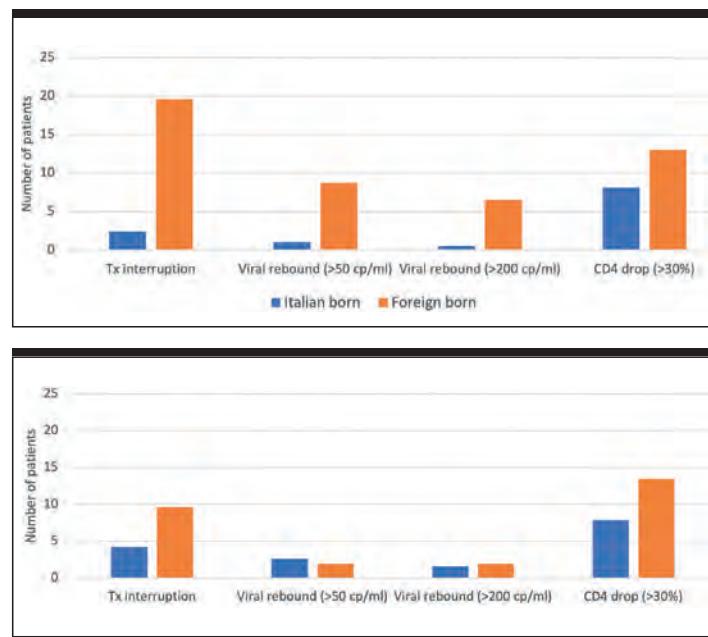
Many strategies measures have been put in place order to guarantee the access to treatment and care for PLWH: transition from clinical visit to phone calls except when in-person evaluation was essential, postponing of all routine blood tests, systematic review of HIV-RNA results, multi month art dispensing, ART home delivery or prescription delivery to local pharmacy (1–3,5,6,11,12).

As HIV care shifts from virological success to patient-centred outcomes, some of the strategies adopted during the covid pandemic may be adapted and integrated into routine care, carefully considering their positive and negative sides (1,12,17).

First of all, although patient-physicians encounter is essential in some situations (e.g. new HIV diagnosis) telemedicine may be integrated in some of the follow up visits allowing to reach a more comprehensive care involving different specialist, as pharmacists or psychologists (12).

Beyond teleconsultations via phone calls, specific apps for different settings, including HIV care, has been developed in the past years and its use has spread since the onset of covid-19 (3,20). Telemedicine could also be useful for PLWH who are still affected by the stigma of being seen in Infectious Diseases clinic, as well as to reduce the illness perception (2). On the other side, reducing in person access can reduce the global support for more fragile patients (5). Home delivery of medications, previously used in settings where distance from the health-care facilities could affect adherence (8), could reinforce ART adherence in some situations, but on the other hand it could not

Figure 4. Virological and immunological outcome according to patient nationality and gender.



be accepted for patients who want to maintain anonymity or privacy at home (11). Finally, the postponing of blood test, may have shifted the attention from lab results to quality of health objectives (17).

Conclusions

In this study, we discuss data collected after the first lock-down in Italy. In the following months, 3 other pandemic waves have hit the country, thus leading to further difficulties in managing healthcare. Care models developed during this difficult time may offer a chance of reflection and a starting point to strengthen the quality of care offered to PLWH.

Acknowledgements

We thank all the participants and all the physicians and nurses of our clinic. ■

BIBLIOGRAPHY

1. Giacomelli A, Bonazzetti C, Conti F, et al. *Brief Report: Impact of the COVID-19 Pandemic on Virological Suppression in People Living With HIV Attending a Large Italian HIV Clinic*. J Acquir Immune Defic Syndr 2021; 88: 299–304.
2. Quiros-Roldan E, Magro P, Carriero C, et al. *Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy*. AIDS Res Ther. 2020; 17: 59.
3. O'Brien KK, Bayoumi AM, Chan Carusone S, et al. *Disability and self-care living strategies among adults living with HIV during the COVID-19 pandemic*. AIDS Res Ther. 2021; 18: 87.
4. Shiu S, Krause KD, Valera P, Swaminathan S, Halkitis PN. *The Burden of COVID-19 in People Living with HIV: A Syndemic Perspective*. AIDS Behav. 2020; 24: 2244–9.

5. Spinelli MA, Hickey MD, Glidden DV, et al. *Viral suppression rates in a safety-net HIV clinic in San Francisco destabilized during COVID-19*. AIDS 2020; 34: 2328–31.
6. Naweij Tshikung O, Smit M, Marinosci A, et al. *Caring for people living with HIV during the global coronavirus disease 2019 pandemic*. AIDS Lond Engl. 2021; 35: 355–8.
7. Izzo I, Carriero C, Gardini G, et al. *Impact of COVID-19 pandemic on HIV viremia: a single-center cohort study in northern Italy*. AIDS Res Ther. 2021; 18: 31.
8. Lee D, Chow EPF, Aguirre I, Fairley CK, Ong JJ. *Access to HIV Antiretroviral Therapy among People Living with HIV in Melbourne during the COVID-19 Pandemic*. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18: 12765.
9. Latini A, Donà MG, Giuliani M, et al. *Short Communication: HIV Viral Load Trends During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a Reference Center for HIV in Rome, Italy*. AIDS Res Hum Retroviruses. 2021; 37: 624–6.
10. Cooley SA, Nelson B, Doyle J, Rosenow A, Ances BM. *Collateral damage: Impact of SARS-CoV-2 pandemic in people living with HIV*. J Neurovirol. 2021; 27: 168–70.
11. Gatechompol S, Avihingsanon A, Putcharoen O, Ruxrungham K, Kuritzkes DR. *COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature*. AIDS Res Ther. 2021; 18: 28.
12. Guaraldi G, Milic J, Martinez E, et al. *Human Immunodeficiency Virus (HIV) Care Models During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Era*. Clin Infect Dis. 2021; 73: e1222–7.
13. Wosik J, Fudim M, Cameron B, et al. *Telehealth transformation: COVID-19 and the rise of virtual care*. J Am Med Inform Assoc. 2020; 27: 957–62.
14. Ahmed A, Dujaili J, Sandhu AK, Hashmi FK. *Concerns of HIV-positive migrant workers in COVID-19 pandemic: A call for action*. J Glob Health. 2020; 10: 020342.
15. Lodge W, Kuchukhidze S. *COVID-19, HIV, and Migrant Workers: The Double Burden of the Two Viruses*. AIDS Patient Care STDs. 2020; 34: 249–50.
16. Testa J, Pizzi MG, Cocco N, Marchese V, Sabbatini F. *Infezione da HIV e popolazione straniera: necessità di un SSN realmente inclusivo*. JHA-J HIV Ageing 2021; 6: 7-9.
17. Guaraldi G, Borghi V, Milic J, Carli F, Cuomo G, Menozzi M, et al. *The Impact of COVID-19 on UNAIDS 90–90–90 Targets: Calls for New HIV Care Models*. Open Forum Infect Dis. 2021; 8: ofab283.
18. 90–90–90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic [Internet]. Last access 24 February 2022 at <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>
19. Bell N, Bracchi M, Dalla Pria A, Nelson M, Boffito M. *Indirect Human Immunodeficiency Virus Morbidity and Mortality Due to Coronavirus Disease 2019*. Clin Infect Dis. 2021; 73: 1947–9.
20. Coppock D, Quimby C, Nunez J, Whitener C, Zurlo J. *People Living With Human Immunodeficiency Virus During the COVID-19 Pandemic: Experiences With Telemedicine*. Health Promot Pract. 2021; 22: 298–9.

Infezione cronica da HBV: prevalenza e impatto di mutazioni *escape* sulla risposta alla terapia antivirale

Living with HBV chronic infection: prevalence and clinical impact of *escape* mutants

Laura Ambra Nicolini¹, Patrizia Caligiuri², Livia Di Nino³, Bianca Bruzzone², Antonio Di Biagio^{1,4}

¹ Infectious Diseases Unit, Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS, Genoa, Italy

² Hygiene Unit, Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS, Genoa, Italy

³ Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics, University of Genoa, Genoa, Italy

⁴ Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa, Genoa, Italy

Riassunto

Il virus dell'epatite B (HBV) rappresenta un importante problema sanitario, con 1,5 milioni di nuove infezioni ogni anno. L'infezione da HBV può essere prevenuta dalla vaccinazione con l'antigene HBV ricombinante (HBsAg). Mutazioni *escape* nel "a-determinant" di HBsAg possono causare un cambio conformazionale di HBsAg, che potrebbe evadere la diagnosi di HBV e la seroprotezione indotta dal vaccino.

In questo studio, abbiamo voluto valutare la prevalenza e l'impatto clinico delle mutazioni *escape* in una coorte retrospettiva di pazienti con infezione cronica da HBV.

Sono stati valutati tutti i pazienti con infezione cronica da HBV, seguiti presso l'Unità di Malattie Infettive del Policlinico San Martino dal 2014 al 2018, con sequenziamento di HBV. Sono state raccolte anche le informazioni sulla coinfezione da HIV e HCV, nonché lo status per HBeAg, il genotipo di HBV e la presenza di mutazioni dei geni S e RT. La risposta viologica era definita da HBV-DNA non rilevabile entro 12 mesi dall'inizio del trattamento, secondo le linee guida EASL.

Complessivamente, sono stati valutati 143 pazienti con HBV, 54 (37,8%) dei quali inclusi nel presente studio. La maggioranza presentava HBV con genotipo D (36/54, 66,6%) e genotipo A (11/54, 20,4%). Nove (16,6%) presentavano almeno una mutazione *escape*.

Otto pazienti presentavano la mutazione *escape* prima di iniziare il trattamento per HBV, mentre nell'ultimo il sequenziamento è stato effettuato solo dopo l'inizio del trattamento con entecavir.

Tutti i soggetti con mutazione *escape* erano negativi per HBeAg prima di iniziare il trattamento per HBV ($p=0.04$). D'altro canto, le mutazioni *escape* non erano associate al genotipo D dell'infezione (4/36, 11%, in genotipo D vs. 5/18, 27,7%, $p=0.14$, in genotipi non-D). La risposta viologica è stata raggiunta in 39 pazienti (72%) e non era associata alle mutazioni *escape* al basale ($p=0.7$), alle mutazioni RT ($p=0.46$) e al genotipo HBV ($p=0.33$).

Nella nostra coorte, la prevalenza di mutazioni *escape* era 16,6%. La risposta viologica non era influenzata dalla presenza delle mutazioni.

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) is a major health problem, accounting for 1.5 million new infections each year. HBV infection can be prevented by HBV vaccination with recombinant HBV's Antigen (HBsAg). However, escape mutations in the "a-determinant" of the HBsAg may cause a conformational change of HBsAg that could escape HBV diagnosis and vaccine-induced seroprotection. In this study, we aimed at evaluating the prevalence and clinical impact of escape mutations in a cohort of patients living with chronic HBV infection.

This was a retrospective cohort study. All chronically HBV infected patients receiving care at the unit of Infectious Diseases at Policlinico San Martino Hospital from 2014 to 2018 were evaluated.

Patients were included if they received HBV sequencing. Co-infection with HIV and HCV were reported as well as HBeAg status, HBV genotype and presence of genus S and RT mutations. Virological response was defined as undetectable HBV-DNA within 12 months of treatment, according to 2017 European Association for the Study of the Liver EASL guidelines.

Overall, 143 HBV patients were evaluated and 54 (37.8%) were included in the present study. The majority of them harboured HBV genotype D (36/54, 66.6%) and genotype A (11/54, 20.4%). Nine (16.6%) patients harboured at least one escape mutation. Eight patients had escape mutation before starting HBV treatment, while the last receive HBV sequencing only after starting treatment with entecavir. All patients with escape mutations were tested negative for HBeAg before receiving HBV treatment ($p=0.044$). On the other hand, escape mutations were not related to genotype D infection (4/36, 11%, in genotype D vs. 5/18, 27.7%, $p=0.14$, in genotypes other than D). Virological response was achieved in 39/54 (72%) patients and was not associated with baseline escape mutation ($p=0.7$), RT mutations (6/9, 67%, vs. 29/37, 78.4%, $p=0.46$) and HBV genotype ($p=0.33$).

In our cohort, the prevalence of escape mutations was 16.6%. Virological response was not affected by the presence of escape mutations.

Corresponding author:

Laura Ambra Nicolini, PhD
Infectious Diseases Unit
Ospedale Policlinico
San Martino-IRCCS
Genoa, Italy

lauraambra.nicolini@hsanmartino.it

Keywords:
Hepatitis B virus;
mutazioni *escape*;
risposta viologica

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2022; 7(1): 19-22

DOI: 10.19198/JHA31530

Introduzione

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è un problema di salute pubblica globale la cui epidemiologia è profondamente influenzata da politiche vaccinali e, in minor misura, da flussi migratori. In base alle stime della World Health Organization (WHO), la prevalenza globale dell'infezione da HBV (definita dalla positività dell'antigene S, HBsAg) è risultata pari a 3,9% nel 2016, corrispondente a 290 milioni di persone affette. Inoltre, la mortalità globale correlata all'infezione da HBV è aumentata del 33% dal 1999 al 2013, superando i 680.000 casi l'anno (1).

In considerazione della morbilità e mortalità correlate all'infezione cronica da HBV, il WHO ha inserito l'eliminazione di HBV tra i propri obiettivi da raggiungere entro il 2030 (2). Questo obiettivo è oggi considerato realizzabile grazie alle terapie antivirali esistenti, in grado di controllare la replicazione virale e quindi ridurre la contagiosità dei pazienti che vivono con infezione da HBV, e grazie all'esistenza di misure di profilassi attiva e passiva efficaci, in primis la vaccinazione per HBV (1). Possibili ostacoli al raggiungimento di questi obiettivi sono: 1) la persistenza permanente del cccDNA di HBV all'interno del nucleo dell'epatocita ospite, che costituisce una riserva per la riattivazione della replicazione virale; 2) l'alto grado di variabilità genetica, guidato dalla mancanza di funzione di rilettura (proof-reading) della trascrittasi inversa dell'HBV ed esacerbato dall'alta velocità del ciclo di replicazione. Questo alto grado di variabilità genetica dell'HBV consente al virus di reagire a pressioni selettive endogene, del sistema immunitario, ed a pressioni esogene (come la vaccinazione, il trattamento con immunoglobuline anti-HBV e con farmaci antivirali) mediante la modulazione della propria struttura genomica (3). Tra le diverse proteine di HBV, l'antigene (HBsAg) contiene la principale regione idrofila (major hydrophilic region, MHR), epitopo dominante cruciale per il legame a neutralizzanti anticorpi. Dalla scoperta della prima mutazione *escape*, la G145R, nel 1988, sono state identificate 30 mutazioni del MHR. Sebbene il loro impatto clinico sia in gran parte sconosciuto, le possibili implicazioni di un cambiamento conformazionale di HBsAg indotto dalla presenza di mutazioni *escape* sono molteplici. In particolare, potrebbero ridurre o eludere la capacità neutralizzante degli anticorpi anti-HBsAg (HBsAb), di consentire l'infezione persistente da HBV e di promuovere la fitness virale, rendendo inefficace

la vaccinazione. Inoltre, potrebbero favorire la riattivazione dell'HBV durante immunosoppressione (3). Infine, uno studio ha correlato la presenza di mutazioni *escape* con il rischio di insorgenza di insufficienza epatica acuta in pazienti con infezione cronica da HBV (4).

L'obiettivo primario di questo studio è valutare la prevalenza di mutazioni *escape* in una coorte di pazienti con infezione cronica da HBV. Obiettivi secondari dello studio sono valutare la correlazione tra la presenza di mutazioni *escape* e la risposta virologica alla terapia con analoghi nucleosidici (NA) ad alta barriera genetica e la correlazione con il genotipo (GT) di HBV.

Materiali e Metodi

Studio di coorte retrospettivo. Sono stati valutati i pazienti con HBV cronica afferenti al Centro di Malattie Infettive del Policlinico San Martino tra il 2014 e il 2018 che hanno ricevuto trattamento con entecavir (ETV) o Tenofovir (TDF) in monoterapia o in terapia di associazione ed in cui è stato effettuato un sequenziamento HBV.

Dal punto di vista sierologico, sono state raccolte sierologie di HBV eseguite al baseline e durante il trattamento antivirale. In particolare, è stata valutata la positività/negatività dei marcatori HBsAg, HbsAb, HbeAg, HbeAb, HbcAb, IgMHbcAb, oltre a HBV-DNA.

Per i pazienti con mutazioni *escape*, sono state valutate le caratteristiche demografiche (sesso, età alla diagnosi, regione di provenienza, modalità di acquisizione) e la presenza di coinfezioni virali (in particolare virus dell'immunodeficienza umana, HIV, e virus dell'epatite C, HCV).

Sono stati analizzati i sequenziamenti HBV effettuati allo scopo di valutare il GT di HBV e la presenza di mutazioni dei geni S e RT. Data la natura retrospettiva dello studio, i sequenziamenti ottenuti ed analizzati sono quelli eseguiti in caso di: 1) paziente candidabile a terapia con interferone, per valutare la presenza di genotipo A o B, in cui tale approccio terapeutico avrebbe avuto maggiori possibilità di risposta; 2) paziente in terapia antivirale con risposta viologica parziale o breakthrough viologico. La risposta viologica alla terapia è stata definita secondo le linee guida della EASL. In particolare, in corso di terapia con analoghi nucleo(s)tidici è stata definita risposta viologica la presenza di HBV-DNA non rilevabile (< 15 UI/mL) entro 12 mesi dall'inizio della terapia.

L'estrazione di HBV-DNA virale per il sequenziamento è stata effettuata con l'estrattore automatico EZ1® Advanced XL con il kit EZ1® DSP Virus (Qiagen). La carica virale HBV in Real-Time PCR fino a novembre 2017 è stata eseguita usando il kit Artus® HBV RG PCR (Qiagen). In seguito, è stata usata la metodica Versant HBV DNA 1.0 Assay (kPCR) (Siemens HealthCare Diagnostics). Per la determinazione del genotipo e il rilevamento delle mutazioni del gene S (che trascrive per HBsAg) e della polimerasi fino al 2015 è stato utilizzato il kit Trugene® HBV Genotyping (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY). Dopo un aggiornamento tecnologico le sequenze sono state ottenute con l'uso di metodiche "home made" nella prima fase di amplificazione, mentre nell'ultime fasi di sequenziamento è stato utilizzato il kit Abbott HBV Sequencing (Abbott Molecular Inc., Des Plaines, IL) in grado sia di determinare i diversi genotipi di HBV (A-J) sia di rilevare le mutazioni nella regione dell'HBsAg e del gene RT/Pol. Infine l'analisi delle sequenze è stata eseguita per mezzo dell'analizzatore genetico ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA), mentre la determinazione del genotipo e delle mutazioni sono state ottenute inserendo le sequenze in formato FASTA nel database Geno2pheno[hbv]2.0 (<http://www.genopheno.org>).

Analisi Statistica

Le variabili categoriche sono state comparate utilizzando i test del Chi quadrato e il test esatto di Fisher, mentre i test T di Student e Mann Whitney, ove applicabili, sono stati utilizzati per comparare le variabili continue. Un valore di $p<0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le variabili correlate agli *outcome* clinici con $p<0.1$ alla regressione logistica univariata sono state inserite in analisi multivariata.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS versione 20.0 (IBM corporation, New York, NY, USA).

Risultati

In totale, dal 2014 al 2018, 143 pazienti con infezione cronica da HBV sono stati seguiti attivamente presso la Clinica di Malattie infettive del Policlinico San Martino-IST. In 70/143 (49%) casi è stato effettuato un sequenziamento HBV durante la presa in carico ambulatoriale.

Di questi, 54 (36%) rispondevano ai criteri di inclusione dello studio, in quanto avevano iniziato tera-

pia antivirale nel corso del follow up ambulatoriale. Il sequenziamento HBV è stato effettuato in 46/54 (85%) casi prima di iniziare terapia antivirale con TDF o ETV, mentre nei casi rimanenti è stato effettuato in corso di terapia. La maggior parte dei pazienti aveva infezione da HBV GT D (36/54, 66.6%) e GT A (11/54, 20.4%).

Inoltre, 16/54 (29.6%) presentavano HBeAg positività alla presa in carico presso il nostro centro. Nove (16.6%) pazienti presentavano almeno una mutazione *escape*, di cui due avevano più di una mutazione. Otto pazienti avevano mutazioni *escape* pre-terapia.

Per quanto riguarda il tipo di terapia antivirale ricevuta, 30 pazienti hanno ricevuto in prima linea TDF (n=12) o ETV (n=13) in monoterapia o TDF in associazione con lamivudina/emtricitabina (n=4, tutti pazienti con coinfezione HIV). Ulteriori 17 pazienti hanno ricevuto uno di questi farmaci in seconda linea dopo fallimento virologico ad altra strategia terapeutica, mentre i rimanenti pazienti li hanno ricevuti come terza linea o successiva.

Tutti i pazienti con mutazioni *escape* avevano HBeAg negativo prima di ricevere NA ($p=0.044$). La presenza di mutazioni *escape* non è risultata correlata al GT HBV D (4/36, 11%, vs. 5/18, 27.7%, $p=0.14$, mutazioni *escape* in GT D vs. nonD). La risposta virologica, raggiunta in 39/54 (72%) pazienti, non è risultata correlata significativamente con la presenza di mutazioni sul dominio RT e di mutazioni *escape* al basale (6/9, 67%, vs. 29/37, 78.4%, $p=0.46$, e 6/9, 75%, vs. 33/45, 73%, $p=0.7$, rispettivamente in pazienti con o senza mutazioni RT e mutazioni *escape*) o con il GT D (24/36, 66.6%, GT D vs. 15/18, 83.3%, non-D, $p=0.33$).

Infine, selezionando i pazienti che avevano mutazioni *escape* al basale, non abbiamo osservato correlazione significativa tra risposta virologica e GT, mutazioni *escape* e mutazioni RT.

Discussione

La prevalenza di mutazioni *escape* nella nostra coorte è risultata pari a 16.6%, inferiore a quanto riportato in precedenza in letteratura. In precedenza, Colagrossi et al. hanno rilevato una prevalenza di mutazioni *escape* del 22% in una coorte europea di pazienti con infezione da HBV (5). La principale differenza rispetto al nostro studio è da attribuire ai criteri di inclusione dei pazienti in quanto i pazienti selezionati da Colagrossi et al. avevano effettuato il

sequenziamento HBV in qualsiasi momento della terapia, non distinguendo quindi tra test effettuati al baseline e quelli effettuati durante la terapia antivirale (5). Il nostro studio ha voluto invece concentrarsi sulle mutazioni presenti al baseline della terapia con ETV e/o TDF. Questa decisione si è basata sul fatto che le mutazioni *escape* potrebbero essere selezionate dal trattamento con analoghi nucleosidici come effetto di mutazioni compensatorie, risultato di adattamento del genoma virale a una pressione esogena (6). Inoltre, rispetto al nostro studio, Colagrossi *et al.* avevano selezionato una coorte europea di pazienti già esposti a terapia antivirale, in cui il 44% presentava status HBeAg positivo al baseline e il 40% presentava infezione da HBV genotipo A. Infine, contrariamente alla nostra esperienza, Colagrossi *et al.* evidenziavano una correlazione tra genotipo A e presenza di mutazioni *escape* (5).

La distribuzione dei genotipi HBV evidenziata nella

nostra coorte è risultata simile a quanto descritto in letteratura, e conferma una prevalenza di genotipo D seguito dal genotipo A nonostante la crescente diffusione degli altri genotipi non prettamente endemici dovuti ai flussi migratori (7).

Un interessante dato di questo studio è la presenza di correlazione significativa tra presenza di mutazioni *escape* e stato sierologico negativo al baseline. Infatti, tutti i pazienti che presentavano mutazione *escape* avevano HBeAg negativo. In letteratura non ci sono studi che dimostrino una simile correlazione. Ulteriori studi sono necessari per approfondire questa correlazione.

Infine, nel nostro studio non abbiamo rilevato differenze in termini di risposta terapeutica in pazienti con e senza mutazioni *escape* né un'associazione tra queste e la presenza di mutazioni del dominio RT. In base a questi dati, l'approccio al trattamento antivirale non dovrebbe essere influenzato dalla presenza di queste mutazioni. ■

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con mutazioni *escape* e tipo di mutazioni rilevate.

Paziente	Età	Sesso	HBeAg pre-terapia	genotipo HBV	Numero di linee terapeutiche HBV effettuate	tipo prima linea terapeutica effettuata	Mutazioni <i>escape</i>	Mutazioni RT
#1	41	M	negativo	D	1	Entecavir	129H	0
#2	43	M	negativo	D	4	Entecavir	120S*	0
#3	34	M	negativo	A	1	Tenofovir disiproxil	120P, 120T	0
#4	54	F	negativo	D	1	Entecavir	123A, 130R	0
#5	75	F	negativo	A	2	Lamivudina	P120T	0
#6	49	M	negativo	A	3	Lamivudina	145A	181V, 236T
#7	48	F	negativo	B	2	Telbivudina	122K	0
#8	19	M	negativo	E	1	Tenofovir disiproxil	100C	0
#9	61	M	negativo	D	2	Tenofovir disiproxil	144G	180V

BIBLIOGRAFIA

1. Polaris Observatory Collaborators. *Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study*. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018; 3: 383-403.
2. World Health Organization. *Global hepatitis report, 2017*. 2017. 62 p. Last access 20 February 2022 at <https://www.who.int/publications/item/global-hepatitis-report-2017>
3. Nicolini LA, Orsi A, Tatarelli P, Viscoli C, Icardi G, Sticchi L. *A Global View to HBV Chronic Infection: Evolving Strategies for Diagnosis, Treatment and Prevention in Immunocompetent Individuals*. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16: 3307.
4. Gao S, Joshi SS, Osiowy C, Chen Y, Coffin CS, Duan Z-P. *Chronic hepatitis B carriers with acute or chronic liver failure show increased HBV surface gene mutations, including immune escape variants*. Virol J. 2017; 14: 203.
5. Colagrossi L, Hermans LE, Salpini R, et al. *Immune-escape mutations and stop-codons in HBsAg develop in a large proportion of patients with chronic HBV infection exposed to anti-HBV drugs in Europe*. BMC Infect Dis. 2018; 18: 251.
6. Alavian S.M., Carman W.F., Jazayeri S.M. *HBsAg variants: Diagnostic-escape and diagnostic dilemma*. J. Clin. Virol. 2013; 57: 201–208.
7. Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyaei S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. *Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: Revised classification hurdles and updated resolutions*. World J Gastroenterol. 2014; 20: 7152–7168.

Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:

redazione@jhamagazine.net

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

www.jhamagazine.net

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (**PRISMA**), meta-analisi di studi osservazionali (**MOOSE**), studio di accuratezza diagnostica (**STARD**), studio osservazionale (**STROBE**), studi economici (**CHERS**), clinical trial (**CONSORT**) e case reports (**CARE**)

Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** s Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (**Riassunto**) che in inglese (**Abstract**).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX o RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

■ **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati

■ **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia

■ **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel

■ **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

Lunghezza degli articoli

Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

■ **Riassunto:** 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

Minority report, Report da congressi

■ **Riassunto:** 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Casi clinici

■ **Riassunto:** 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

Editoriale:

■ **Testo:** 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

Lettere all'Editore:

■ **Testo:** 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Bibliografia

Articoli standard:

■ fino a sei autori, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."

■ **titolo originale.** Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.

■ **nome della rivista,** abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity.** AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor.** Clin Ther 2008; 30:1747–65.

Libri e monografie:

■ autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS.** Springer New York, 2014.

Conference paper:

■ come gli articoli standard

Risorse online:

■ come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia.** [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).

HIV and Ageing

Journal of
HIV and Ageing



Enough said?

Learn if BIKTARVY is right for your patients.



BIKTARVY è indicato per il trattamento degli adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inhibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir (vedere paragrafo 5.1 del RCP).¹

Inquadrare il QR CODE per accedere al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

BIBLIOGRAFIA: 1. BIKTARVY. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in flacone - A.I.C. n. 046773014/E - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL) - Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo - Classe di rimborsabilità H - Prezzo ex-factory (IVA esclusa): 953,00 euro - Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 1.572,83 euro - Su tale prezzo si applicano le riduzioni previste dalle Determinazioni AIFA vigenti e lo sconto obbligatorio sulle forniture cedute alle strutture pubbliche e private accreditate con SSN come da accordi negoziali. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in blister non disponibile sul mercato. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 90 compresse rivestite con film in blister non disponibile sul mercato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 del RCP per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Materiale di informazione medico scientifico destinato ai medici infettivologi/farmacisti ospedalieri con inserito il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto comprensivo delle informazioni relative alla classe, al prezzo e al regime di dispensazione. Vietata la distribuzione o esposizione al pubblico.



BIKTARVY®
bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/
tenofovir alafenamide 25 mg cpr