ISSN 2499-5819
Journal of HIV and ageing

JHA

Journal of HIV and Ageing

Pag 65 | L'infezione da HIV nel contesto della pandemia COVID-19.
| *Giuseppe Vittorio De Socio*

Pag 67 | Le relazioni pericolose: il ruolo dell'infiammazione e delle comorbilità nell'infezione da HIV e da Covid-19.
| *Paolo Cirillo*

Pag 72 | Trattamento della COVID-19 nelle persone che vivono con HIV: una doppia sfida.
| *Andrea De Vito*

Pag 74 | Conference Reports, Virtual Edition Glasgow 2020. New drugs.
| *Antonio Di Biagio*

Pag 77 | Factors associated with hospital admission for COVID-19 in 80 Italian HIV patients.
| *Lucia Taramasso*

Poste Italiane S.p.A. - Sped. in Abb. Post. - Aut. n. 788 stampe in regime libero

Rivista Scientifica Trimestrale

JHA
Journal of
HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2020 Volume 5 – Numero 4 – dicembre 2020

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)

ACID FREE

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

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.

ViiV Healthcare

PM-IT-DLL-ADVT-200004 - Depositato presso AIFA in data 21/05/2020.
ViiV Healthcare Srl, Via dell'Agricoltura 7, 37135 Verona - Italy
© 2020 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to VIiV Healthcare group of companies

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

L'infezione da HIV nel contesto della pandemia COVID-19.

HIV infection in the scenario of COVID-19 pandemic.

Giuseppe Vittorio De Socio[1], Paolo Maggi[2]

[1] Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; Italy.
[2] Clinica delle Malattie Infettive Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli.

In questi giorni i reparti di Malattie Infettive sono pienamente impegnati nella gestione dei malati con infezione da SARS-CoV-2: quasi tutti, o forse tutti gli specialisti in malattie infettive sono chiamati ad affrontare questa emergenza che non ha davanti una prospettiva di breve durata. La gestione dei pazienti con infezione da HIV seguiti nei nostri ambulatori, che hanno ovviamente gli stessi bisogni assistenziali di sempre e come tutti il rischio di acquisire l'infezione da SARS-CoV-2, è molto difficoltosa.

È un momento che richiede soluzioni innovative, per non perdere i risultati ottenuti e per continuare a lavorare con la dedizione di sempre per la salute delle persone che vivono con l'infezione da HIV. È evidente che la malattia COVID, per i numeri impressionanti della epidemia autunnale in Italia e nel mondo, richiede strutture e personale, ma è altrettanto vero che tutte le altre patologie non sono scomparse improvvisamente e che non possiamo dimenticarle. Anche la gestione ambulatoriale dei pazienti HIV positivi ha un impatto rilevante per il corretto utilizzo degli ospedali, perché pazienti seguiti con meno attenzione avranno, con ogni probabilità, più facilmente necessità di ricovero ospedaliero. Oltretutto la malattia COVID può avere un decorso sfavorevole nei soggetti con bassa conta dei linfociti CD4+, quindi teoricamente anche i pazienti HIV positivi non correttamente trattati o non sottoposti a terapia possono avere una malattia COVID a prognosi peggiore. Dal punto di vista epidemiologico, ci sono analogie tra i due virus, tra cui la diffusione tra soggetti asintomatici, e la mancanza di una cura risolutiva o di un vaccino. Gli studi clinici per identificare potenziali opzioni di trattamento e prevenzione per COVID-19 hanno incluso gli antiretrovirali, che però non si sono rivelati efficaci.

Questo nuovo numero della rivista JHA apre con un interessante revisione di Paolo Cirillo (1), che riguarda la malattia COVID e l'infiammazione con la sindrome da rilascio citochinico (CRS) che rappresenta il fattore prognostico negativo più importante in questi pazienti. La comprensione della complessa interazione tra HIV, infezione da coronavirus e sistema immunitario dell'ospite è fondamentale per implicazioni patogenetiche e per lo sviluppo di nuove strategie per la gestione ottimale del SARS-CoV-2 nella coinfezione con HIV. La collisione e l'iterazione tra queste due pandemie globali richiede studi e interventi per mitigare gli effetti del COVID-19 e per migliorare la salute delle persone con l'HIV.

Il contributo di De Vito (2) affronta il tema della complessità del trattamento della COVID-19 nel paziente HIV positivo, rivedendo le attuali informazioni e focalizzando l'attenzione sui potenziali rischi legati alla doppia infezione, da HIV e da SARS-CoV-2.

Antonio di Biagio (3) presenta un report sulle novità terapeutiche emerse nei recenti congressi per la terapia dell'infezione da HIV, in particolare con le molecole long-acting di prossima introduzione e con dati su Islatavir, la prima molecola appartenente alla classe degli inibitori della traslocazione della trascrittasi inversa.

Chiude la rivista il contributo di Lucia Taramasso (4), che descrive i ricoveri ospedalieri e gli esiti rilevati in un gruppo di 80 pazienti HIV-positivi, con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, seguiti in una rete di centri di Malattie Infettive italiani. Questo lavoro vuole offrire un contributo alla comprensione del potenziale rischio aggiuntivo cui è esposta questa popolazione, in cui sono presenti in maniera importante alcune comorbidità cardiovascolari, legate a peggiori esiti della COVID-19. ■

Autore per la corrispondenza:

Giuseppe V. L. De Socio, MD, PhD
Clinica di Malattie Infettive
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia
Piazzale Menghini 1, 06129
Perugia, Italy
Phone: +39-075-5784321
Fax: +39-075-5784346

giuseppedesocio@yahoo.it

Keywords:
Co-morbidity, HIV, Non-AIDS events, Prevention

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2020; 5(4): 65-66

DOI: 10.19198/JHA31502

BIBLIOGRAFIA

1. Cirillo P, Iuliano P, Codella AV, De Socio GV, Maggi P. Le relazioni pericolose: il ruolo dell'infiammazione e delle comorbilità nell'infezione da HIV e da Covid-19. JHA 2020; 5: 67-71.

2. De Vito A, Fiore V, Madeddu G. Treatment for COVID-19 in people living with HIV: a double challenge. JHA 2020; 5: 72-3.

3. Di Biagio A. Report dalla Conferenza Virtuale di Glasgow 2020. I nuovi farmaci. JHA 2020; 5: 74-6.

4. Taramasso L, Calza L, Squillace N, et al. Factors associated with hospital admission for COVID-19 in 80 Italian HIV patients. JHA 2020; 5: 77-81.

Le relazioni pericolose: il ruolo dell'infiammazione e delle comorbilità nell'infezione da HIV e da Covid-19.

Dangerous Liaison: the role of inflammation and comorbidities in HIV infection and Covid-19.

Paolo Cirillo[1],Pasquale Iuliano[1], Alessio Vinicio Codella[1], Giuseppe De Socio[2], Paolo Maggi[1]

[1] Clinica delle Malattie Infettive Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli.
[2] Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia.

Riassunto

Nelle persone che vivono con HIV (PLWH) i disturbi nella regolazione dell'espressione delle citochine possono influenzare in modo determinante l'esito della patologia favorendo, da un lato, l'insorgenza precoce di comorbilità e alterando, dall'altro, la risposta immune alle infezioni. Molte evidenze hanno dimostrato peraltro che l'esito della malattia da SARS-CoV-2 è strettamente correlato alla risposta immunitaria e alla preesistenza di comorbilità.

È evidente che entrambi i virus sono in grado di attivare meccanismi infiammatori, acuti nel caso di SARS-CoV-2, cronici nel caso di HIV, mentre le comorbilità sembrano rappresentare nel primo caso una causa, nel secondo un effetto del danno dovuto al virus. La disregolazione immune dovuta ad HIV potrebbe influenzare in modo determinante la risposta a SARS-CoV-2 sebbene, al momento, non sia ancora chiaro se PLWH abbiano una prognosi peggiore o migliore in caso di COVID-19. Entrambi i casi pongono in evidenza quanto infiammazione e comorbilità siano ormai un aspetto fondamentale nella fisiopatologia di molte malattie infettive e debbano essere studiate con attenzione per le loro importanti implicazioni nella clinica e nella terapia.

Abstract

In people living with HIV (PLWH), disorders of cytokine expression regulation can affect disease outcome, promoting early development of comorbidities and impairing the immune response to infections.

A strong body of evidence showed that SARS-CoV-2 disease outcome is associated with immune response and pre-existing morbidities. Both viruses are clearly able to activate inflammatory mechanisms, acute as regards SARS-CoV-2, chronic as regards HIV, whereas comorbidities seem a cause in the former and an effect in the latter damage due to the virus.

The immune dysregulation due to HIV could critically affect response to SARS-CoV-2, although it is currently unclear whether Covid-19 prognosis is better or worse in PLWH.

Both cases bring to light that inflammation and comorbidities represent key aspects in physiopathology of many infectious diseases, with major implications in clinics and therapy.

Autore per la corrispondenza:

Paolo Maggi
Azienda Ospedaliera di Caserta
Anna e S. Sebastiano
Via Ferdinando Palasciano - 81100 Caserta

p_maggi@yahoo.com

Keywords:
HIV, COVID-19, Inflammation, Comorbidities

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2020; 5(4): 67-71

DOI: 10.19198/JHA31503

Introduzione

Nelle persone che vivono con HIV (PLWH), disturbi nella regolazione dell'espressione delle citochine possono influenzare in modo determinante la risposta immune alle infezioni e specificamente all'infezione da nuovo coronavirus umano SARS-CoV-2. La comprensione della complessa interazione tra HIV, infezione da coronavirus e sistema immunitario dell'ospite è fondamentale per implicazioni patogenetiche e per lo sviluppo di nuove strategie per la gestione ottimale del SARS-CoV-2 nell'HIV. Al momento non è ancora chiaro se PLWH possono avere una prognosi peggiore o migliore in caso di COVID-19.

Citochine proinfiammatorie e SARS-CoV-2

Molti studi ormai confermano che i pazienti affetti da malattia severa da Covid-19 presentano una sindrome da rilascio citochinico (CRS) che rappresenta il più importante tra i fattori prognostici negativi in questi pazienti (1-3). La CRS inibisce la risposta dell'Interferone di tipo 1 nelle vie aeree e nelle cellule epiteliali alveolari permettendo così al virus una rapida replica virale, ma anche attraendo nei polmoni un numero eccessivo di cellule infiammatorie (monociti/macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche e *natural killers*) (3).

Il risultato di questi fenomeni sarà una iperattivazione della risposta innata attraverso un circolo vizioso

guidato dall'iperproduzione di citochine infiammatorie (1). Inoltre, il coinvolgimento polmonare potrebbe essere aggravato da un diffuso danno alveolare, dalle alterazioni della coagulazione, e dalla fibrinolisi polmonare dovuta all'eccessiva presenza di citochine proinfiammatorie e chemochine (7). Infine, la CRS può diffondersi alla circolazione sistemica, causando manifestazioni extrapolmonari e una sindrome da disfunzione multiorgano (1).

È interessante osservare che le concentrazioni di citochine proinfiammatorie, come i recettori dell'Interleuchina-2, l'Interleuchina-6, e il TNF-a, risultavano elevati nella maggior parte dei casi severi rispetto ai casi con patologia moderata. Questo conferma che la tempesta citochinica è alla base del livello di severità della malattia (1). Anche la SARS del 2003 era stata caratterizzata da una esuberante risposta infiammatoria e da danno polmonare (1). Uno studio, infatti, che aveva utilizzato un modello animale di SARS aveva dimostrato che la rapida replica del SARS-CoV e il ritardato segnale dell'Interferone tipo 1 determinavano elevati livelli di citochine/chemochine polmonari.

Il ruolo del diabete e dell'iperglicemia

Molte evidenze confermano che l'iperglicemia impatta su diverse componenti della risposta immunitaria, inclusi la funzione cellulare immunitaria e la regolazione delle citochine (4). Il trattamento con tocilizumab (TCZ), utilizzato nelle fasi iniziali della pandemia per trattare casi moderati o severi di polmonite da Covid-19 per la sua capacità di legare i recettori del'Interleuchina-6 (IL-6Rs) e di ridurre il rilascio di citochine, ha consentito di chiarire alcune importanti correlazioni tra diabete e malattia da SARS-CoV-2. Si è infatti osservato che, nonostante questa terapia, i pazienti diabetici mostravano un decorso della malattia più severo rispetto ai non diabetici. In uno studio condotto da Marfella et al. (5) su 475 pazienti positivi per Covid-19, si è osservato che i soggetti iperglicemici, anche non diabetici, mostravano valori di Interleuchina-6 cinque volte superiori rispetto ai normoglicemici, e che tali livelli elevati persistevano nonostante la terapia con TCZ. Degno di nota è il fatto che, in un'analisi di regressione di Cox aggiustata per fattori di rischio, TCZ negli iperglicemici non attenuava il rischio di un esito sfavorevole, a differenza dei normoglicemici. Negli iperglicemici, inoltre, i livelli più elevati di Interleuchina-6 riducevano gli effetti di TCZ mentre, aggiungendo i livelli di Interleuchina-6 all'analisi di Cox, la significatività si perdeva. Infine, lo studio evidenziava come una condizione di iperglicemia, tanto nei pazienti diabetici, quanto nei non diabetici, non consentiva di ottenere un effetto ottimale di TCZ. Questi dati sono in accordo con precedenti osservazioni di Capes et al. (6) che avevano evidenziato come pazienti non diabetici, ma in stress iperglicemico ricoverati per infarto del miocardio, presentavano un maggior rischio di mortalità intra-ospedaliera rispetto ai pazienti diabetici.

Diversi meccanismi possono spiegare queste osservazioni. I pazienti diabetici sono spesso già in trattamento con insulina o antidiabetici orali al momento della malattia acuta (6), e questi trattamenti possono ridurre la produzione di radicali liberi e l'attivazione di meccanismi infiammatori, ma anche ridurre la coagulabilità grazie alla ridotta produzione del *Plasminogen Activator Inhibitor type-1* (PAI-1) e di molecole *proinsuline-like* (7). D'altro canto, alti livelli di Interleuchina-6 possono ostacolare gli effetti di TCZ negli iperglicemici anche non diabetici.

Ipertensione arteriosa e disturbi della coagulazione

L'ipertensione è la più comune comorbilità in pazienti con infezione da Covid-19 (8). Questa correlazione tra ipertensione e prognosi clinica è stata studiata approfonditamente in trial clinici recenti (8,9). Un ruolo centrale sembra essere giocato dall'*Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) coinvolto, da un lato, nei *pathways* molecolari dell'ipertensione e, dall'altro, nei meccanismi di ingresso del virus nella cellula-ospite (9). Infatti, la proteina Spike (S) di SARS-CoV-2 ha un'alta affinità recettoriale per ACE2, che è espresso principalmente nelle cellule endoteliali del polmone e delle vie aeree superiori (5). Inoltre, gli inibitori dell'ACE (ACEi) e gli *angiotensin receptor blockers* (ARB) si sono dimostrati capaci di sovraesprimere i livelli di ACE2, che media parzialmente i loro effetti protettivi sull'apparato cardiovascolare (10).

Tuttavia, secondo recenti evidenze, la terapia a base di ACEi/ARB non sembra aumentare il rischio di infezione da Covid-19 in pazienti ipertesi (10) per cui attualmente non si raccomanda l'interruzione della terapia con ACEi/ARB, anche perché ciò potrebbe determinare disfunzioni endoteliali (10). Infatti, si ipotizza che la stessa disfunzione endoteliale generata dall'iper-infiammazione può causare alterazioni della coagulazione e, di

conseguenza, aggravare la prognosi della malattia (5,9).
Strettamente correlato alla problematica dell'ipertensione e del danno vascolare è il ruolo del gruppo sanguigno. È noto, infatti, da tempo che il gruppo sanguigno AB0 gioca un ruolo funzionale in alcune malattie infettive di origine virale come l'infezione da virus Norwalk (11) o nella SARS (12). Nell'infezione da Covid-19 si è notato che pazienti con gruppo sanguigno non-0 presentano un rischio più elevato di malattia rispetto quelli con gruppo 0 (13). È peraltro noto che il gruppo sanguigno AB0 è in grado di influenzare i processi coagulativi (14,15). I meccanismi patogenetici alla base di questi fenomeni non sono stati pienamente indagati, sebbene essi possano avere grande interesse per la comunità scientifica e per le possibili applicazioni cliniche. Sardu et al., in uno studio prospettico, ha confrontato il gruppo 0 vs. non-0 in pazienti ipertesi affetti da Covid-19 (16). In questi pazienti è stato studiato lo stato trombotico e infiammatorio, il danno cardiaco e i decessi. Dallo studio è emerso che i pazienti di gruppo non-0 presentavano valori significativamente differenti di tempi di protrombina attivata, D-dimeri, indici trombotici (fattore Von Willebrand e fattore VIII). Inoltre, i pazienti con gruppo non-0 presentavano un più alto tasso di danno cardiaco e di mortalità. All'analisi multivariata, Interleuchina-6 e gruppo sanguigno non-0 risultavano predittori indipendenti di danno cardiaco nei pazienti ipertesi con Covid-19. D-dimeri, interleuchina-6 e gruppo non-0 erano predittori indipendenti di morte in tali pazienti.

Infiammazione e comorbilità in HIV

È ormai noto che i livelli di attivazione immunitaria e di infiammazione rimangono elevati nei PLWH in terapia antiretrovirale, anche dopo un mantenimento duraturo della soppressione virale (17,18).
In particolare, l'infiammazione persistente rende i PLWH più suscettibili di comorbilità cardiovascolari, renali, neurocognitive, neoplastiche.
I *biomarkers* di immunoattivazione e di infiammazione (Interleuchina-6, sCD14, sCD163, D-dimeri, recettori solubili del TNF 1 e 2) giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione delle comorbilità (17,18).
Sebbene manchino ancora evidenze definitive che stabiliscano un ruolo causale dell'infiammazione nell'insorgere di comorbilità nei PLWH in soppressione virale, diverse linee di evidenza supportano questa ipotesi.
Un trial recente condotto utilizzando l'inibitore dell'Interleuchina -1 beta canakinumab, in soggetti con patologie cardiache, non infetti da HIV, ha dimostrato che la riduzione dell'infiammazione diminuiva gli eventi cardiovascolari e la mortalità per cancro (19). Inoltre, studi comparativi tra infezione da *simian immunodeficiency virus* (SIV) progressiva e non progressiva, suggeriscono che l'infiammazione indotta da SIV contribuisce allo sviluppo di comorbilità cardiovascolari e non (20).
L'infiammazione persistente e il cosiddetto *"inflammaging"* (l'incremento dell'infiammazione con l'avanzare dell'età) sono stati individuati come un'importante causa di *frailty* (21,22), un fenotipo geriatrico correlato all'invecchiamento precoce. Non è ancora del tutto chiaro se il profilo infiammatorio, associato al rischio aumentato di comorbilità, correlato all'età è differente tra PLWH e popolazione generale, e se i loro mediatori potenziali e *pathways* sono simili.
Diversi mediatori di infiammazione cronica in PLWH sono stati identificati, inclusi la replica virale a baso livello di HIV durante la ART soppressiva, la disbiosi microbica e la traslocazione intestinale, le coinfezioni con citomegalovirus (CMV), virus di Epstein-Barr (EBV), Human gammaherpesvirus 8 (HHV-8), virus dell'epatite C (HCV), le alterazioni del profilo lipidico (colesterolo e/o trigliceridi elevati, lipidi infiammatori ossidati), lo stile di vita. Ciascuno di questi potenziali mediatori è stato correlato alle comorbilità in HIV (1,23).
Nella popolazione generale, fumo di tabacco, uso di droghe ricreazionali, alimentazione scorretta, scarsa attività fisica, fattori genetici e coinfezione con CMV sono correlati ad un maggior grado di infiammazione e allo sviluppo di malattie correlate con l'età, come il diabete, le malattie cardiovascolari, epatiche, il declino cognitivo. È importante sottolineare che molti dei fattori predisponenti le comorbilità e l'invecchiamento precoce sono maggiormente presenti nei PLWH (24-27).
L'attività immune e infiammatoria residua e altri importanti fattori predisponenti delle comorbilità possono differire tra maschi e femmine (28), etnie (29) ed aree geografiche (30). Molti tuttavia sono gli aspetti ancora da chiarire, ad esempio perché alcune patologie correlate all'età, come il tumore del colon, della prostata o della mammella, non presentano una maggior incidenza in PLWH, o perché pazienti che iniziano il trattamento con alti livelli di CD4+ sono protetti per alcune comorbilità, come quelle cardiovascolari o neurocognitive, ma non per le infezioni e per le neoplasie correlate alle infezioni (31).
La disregolazione del sistema immune dovuto all'HIV, alle coinfezioni o ai mediatori dell'infiammazione può

generare l'attivazione inappropriata e la ritenzione tissutale di cellule immuni. I monociti attivati capaci di esprimere pro-coagulanti, come il *tissue factor*, i CD8+ T maturi e attivati che possono invader gli endoteli esprimendo recettori come i *fractalkine receptor* (CX3CR1), i *lymphocyte function-associated antigen 1* (LFA-1), i *macrophage-1 antigen (*Mac-1) (32,33), i C-C *chemokine receptor type 2* (CCR2), e i CCR5 (35), sono stati trovati in PWH, e possono essere responsabili di comorbilità, soprattutto cardiovascolari (35-39). L'alterata migrazione di cellule immune attivate e la loro ritenzione tissutale possono ulteriormente influenzare lo sviluppo di altre patologie d'organo terminali. Il subset delle cellule T può essere ritenuto inappropriatamente nelle cellule linfonodali dei PLWH (40), contribuendo all'infiammazione linfonodale, alla fibrosi e all'alterata ricostituzione delle cellule immuni (41,42).

Conclusioni

Al termine di questa breve e inevitabilmente non esaustiva disamina dei rapporti tra due importanti patologie virali, l'infiammazione e le comorbilità, possiamo dire che si tratta in entrambe le patologie di correlazioni estremamente rilevanti, sebbene con molti punti ancora da chiarire.

È evidente che entrambi i virus sono in grado di attivare meccanismi infiammatori, acuti nel caso di SARS-CoV-2, cronici nel caso di HIV, sebbene le comorbilità sembrino rappresentare nel primo caso una causa, nel secondo un effetto del danno dovuto al virus. Indubbiamente entrambi i casi pongono in evidenza quanto infiammazione e comorbilità siano ormai un aspetto fondamentale nella fisiopatologia di molte malattie infettive, e debbano essere studiate con attenzione per le loro importanti implicazioni nella clinica e nella terapia. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. *Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality.* Int J Antimicrob Agents 2020; 55: 105954.

2. Maddaloni E, Buzzetti R. *Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the inter- action of two pandemics.* Diabetes Metab Res Rev 2020; 36: e33213321.

3. Bingwen L, Min L, Zhiguang Z, Xuan G, Yufei X. *Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?* J Autoimmunity 2020; 111: 102452.

4. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. *Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress.* Circulation 2002; 106: 2067–72.

5. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. *Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients.* Diabetes Metab 2020; 46: 403-5.

6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview.* Lancet 2000; 355: 773–8.

7. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. *Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control.* Diabetes Med 1993; 10: 27–32.

8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New Engl J Med 2020; 382: 1708-20.

9. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli *G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence.* J Clin Med 2020; 9: 1417.

10. Sardu C, Maggi P, Messina V, et al. *Could anti-hypertensive drug therapy affect the clinical prognosis of hypertensive patients with COVID-19 infection? Data from centers of southern Italy.* J Am Heart Assoc 2020; 9: e016948.

11. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. *Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection.* Nat Med 2003; 9: 548–53.

12. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, et al. *ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome.* JAMA 2005; 293: 1450–1.

13. Zhao J, Yang Y, Huang H et al. *Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility.* Medvis preprint. doi. org/10.1101/2020. 03.11.20031096.

14. Ohira T, Cushman M, Tsai MY, et al. *ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE).* J Thromb Haemost 2007; 5: 1455–61.

15. Storry JR, Olsson ML. *The ABO blood group system revisited: a review and upda*te. Immunohematology 2009; 25: 48–59.

16. Sardu C, Marfella R, Maggi P, et al. *Implications of ABO blood group in hypertensive patients with covid-19.* BMC Cardiovasc Disord 2020; 20: 373.

17. Bowman E, Funderburg NT. *Lipidome Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk in HIV Infection*. Curr HIV/AIDS Rep 2019; 16: 214–23.

18. De Francesco D, Wit FW, Burkle A, et al; *The Co-mor-Bidity in Relation to AC. Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts?* AIDS 2019; 33: 259–68.

19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease.* N Engl J Med. 2017; 377: 1119–31.

20. Pandrea I, Cornell E, Wilson C, et al. *Coagulation biomarkers predict disease progression in SIV-infected nonhuman primates.* Blood. 2012; 120: 1357–66.

21. Margolick JB, Bream JH, Martinez-Maza O, et al. *Frailty and Circulating Markers of Inflammation in HIV+ and HIV-Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;* 74: 407–17.

22. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, et al. *Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy.* J Infect Dis 2013; 208: 249–59.

23. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. *HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;* 62: 1279–86.

24. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. *Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study.* Clin Infect Dis 2013; 56: 727–34.

25. Ikeda ML, Barcellos NT, Alencastro PR, et al. *Alcohol Drinking Pattern: A Comparison between HIV–Infected Patients and Individuals from the General Population.* PLoS One 2016;11: e0158535.

26. Garin N, Velasco C, De Pourcq JT, et al. *Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations.* Front Microbiol 2015; 6: 690.

27. Castro JG, Alcaide ML. *High Rates of STIs in HIV-Infected Patients Attending an STI Clinic.* South Med J 2016; 109: 1–4.

28. Scully EP. *Sex Differences in HIV Infection: Mystique Versus Machismo.* Pathog Immun 2018; 3: 82–113.

29. Hackler E 3rd, Lew J, Gore MO, et al. *Racial Differences in Cardiovascular Biomarkers in the General Population.* J Am Heart Assoc 2019; 8: e012729.

30. Kityo C, Makamdop KN, Rothenberger M, et al. *Lymphoid tissue fibrosis is associated with impaired vaccine responses.* J Clin Invest 2018; 128: 2763–73.

31. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. *Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection.* J Infect Dis 2016; 214 Suppl 2: S44–50.

32. Kulkarni M, Bowman E, Gabriel J, et al. *Altered Monocyte and Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression Is Linked to Vascular Inflammation in Human Immunodeficiency Virus Infection.* Open Forum Infect Dis 2016; 3: ofw224.

33. Bowman ER, Kulkarni M, Gabriel J, et al. *Altered Lipidome Composition Is Related to Markers of Monocyte and Immune Activation in Antiretroviral Therapy Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and in Uninfected Persons.* Front Immunol 2019; 10: 785.

34. D'Antoni ML, Mitchell BI, McCurdy S, et al. *Cenicriviroc inhibits trans-endothelial passage of monocytes and is associated with impaired E-selectin expression.* J Leukoc Biol 2018; 104: 1241–52.

35. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, et al. *Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men.* J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 50: 299–306.

36. Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, et al. *Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults.* AIDS 2018; 32: 1651–60.

37. Erlandson KM, Ng DK, Jacobson LP, et al. *Inflammation, Immune Activation, Immunosenescence, and Hormonal Biomarkers in the Frailty-Related Phenotype of Men with or at Risk for HIV Infection.* J Infect Dis 2017; 215: 228–37.

38. Funderburg NT, Zidar DA, Shive C, et al. *Shared monocyte subset phenotypes in HIV-1 infection and in uninfected subjects with acute coronary syndrome.* Blood 2012; 120: 4599–608.

39. Pallikkuth S, Pahwa R, Kausalya B, et al. *Cardiac morbidity in HIV infection is associated with checkpoint inhibitor LAG-3 on CD4 T cells. PLoS One 2018; 13: e0206256.*

40. Mudd JC, Murphy P, Manion M, et al. *Impaired T-cell responses to sphingosine-1-phosphate in HIV-1 infected lymph nodes.* Blood 2013; 121: 2914–22.

41. Zeng M, Southern PJ, Reilly CS, et al. *Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy.* PLoS Pathog 2012; 8: e1002437.

42. Shive CL, Mudd JC, Funderburg NT, et al. *Inflammatory cytokines drive CD4+ T-cell cycling and impaired responsiveness to interleukin 7: implications for immune failure in HIV disease.* J Infect Dis 2014; 210: 619–29.

Trattamento della COVID-19 nelle persone che vivono con HIV: una doppia sfida.

Treatment of COVID-19 in People Living with HIV: a double challenge.

Andrea De Vito, Vito Fiore, Giordano Madeddu

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

Autore per la corrispondenza:

Prof. Giordano Madeddu, MD
Unit of Infectious Diseases, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari
Viale San Pietro 43
07100 Sassari - Italy
Tel: +39 3403781734
Fax: +39.079217620

giordano@uniss.it

Keywords:
HIV, SARS-CoV-2, COVID-19, Drug-Drug-Interactions, Hydroxychloroquine, Azithromycin, Remdesivir

Potenziali conflitti di interesse: GM has been advisor for Gilead Sciences, Janssen and Merck Sharp and Dohme and ViiV Healthcare and has received speakers' honoraria from Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Janssen and ViiV Healthcare, Pfizer and Angelini; all other authors declare they have no potential conflict of interest to disclose. ADV and VF declare no conflicts of interest.

JHA 2020; 5(4): 72-73

DOI: 10.19198/JHA31504

Riassunto

La Malattie da Coronavirus 2019 (COVID-19) ha causato migliaia di morti nel mondo. Il virus SARS-COV-2 infetta primariamente le cellule alveolari causando polmonite e sindrome da distress respiratorio acuta (ARDS).
Diversi approcci terapeutici sono stati fin qui proposti e numerosi trials sono in corso. Tuttavia, il corretto approccio al trattamento del COVID-19 nelle persone con HIV deve essere ancora determinato così come al sicurezza della co-somministrazione dei farmaci anti SARS-CoV-2 e anti HIV. Lo specialista in Malattie Infettive dovrebbe essere sempre consultato prima di iniziare un trattamento anti COVID-19 in persone con HIV.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused thousands of deaths around the world. SARS-CoV-2 infects primarily the lung alveolar epithelial cells causing pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Different treatment approaches have been proposed, and several trials are ongoing. However, the correct approach to COVID-19 treatment in people living with HIV (PLWH) is still to be determined as well as the safety of the concurrent administration of anti SARS-CoV-2 drugs and antiretroviral therapy. Therefore, the infectious disease specialist should be consulted before starting anti COVID-19 treatment in PLWH.

Since December 2019, when the first case of SARS-CoV-2 infection was described, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused thousands of deaths around the world. SARS-CoV-2 infects primarily the lung alveolar epithelial cells causing pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (1). Different treatment approaches have been proposed, and several trials are ongoing. Among HIV boosted protease inhibitors (PI), lopinavir/ritonavir has been evaluated in a randomized clinical trial for the treatment of severe COVID-19, showing no benefit in time to clinical improvement overall. However, an advantage in terms of shorter intensive Care Unit (ICU) stays and shorter time to clinical improvement were observed, and reduced mortality if started early (2).
Recently, the study by Rosemberg et al. (3) reported on the use of hydroxychloroquine and azithromycin in real life, in a cohort of almost 2400 patients with COVID-19. In particular, the secondary outcome, regarding the increased risk of cardiac arrest when the two drugs were given in combination, draws our attention. Hydroxychloroquine and azithromycin could be administrated at home in different types of subjects, including people living with HIV (PLWH) with COVID-19. However, PLWH have a significant burden of cardiovascular disease (CVD) associated with the virus itself, with combination antiretroviral treatment (cART), and with their lifestyle, that frequently requires pharmacological treatment. In a recent study, Härter et al. (4) described a case series of 33 HIV infected patients with COVID-19, treated with different antiretroviral regimens. However, no data were reported on COVID-19 treatment and possibly related side effects.
Remdesivir (GS-5734) is a nucleoside analogue prodrug displaying in vitro inhibitory effects on pathogenic animal and human coronaviruses, including SARS-CoV-2 (5). The first trial showed that Remdesivir was superior to placebo in shortening the time to recovery, but did not impact significantly on mortality (6). In a later retrospective cohort study, comparing 312 patients with severe COVID-19 who received remdesivir with 818 matched patients, remdesivir was associated with significantly greater recovery and 62% reduced risk of death versus standard-of-care treatment (7). A randomized, open-label, phase 3 trial involving hospitalized

patients with confirmed SARS-CoV-2 infection (ClinicalTrials.gov number, NCT04292899) did not show a significant difference between a 5-day course and a 10-day course of remdesivir. By day 14, a clinical improvement of 2 points or more on the ordinal scale occurred in 64% of patients in the 5-day group and in 54% in the 10-day group, in patients who did not need mechanical ventilation (8).

Remdesivir is currently indicated for the treatment of COVID-19 in patients with radiologically proven pneumonia requiring oxygen therapy. No specific indication is given for the treatment of PLWH receiving ART. However, a possible increased risk of lactic acidosis due to additive mitochondrial toxicity should be carefully considered and lactate levels should be closely monitored.

Besides, azithromycin and hydroxychloroquine have drug-drug interactions (DDI) with antiretrovirals that could increase the risk of adverse events. Lopinavir/ritonavir may prolong QTc interval and, as other boosted PIs, increase both azithromycin and hydroxychloroquine concentration. Furthermore, among non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, rilpivirine has demonstrated a tendency to increase QTc during treatment, with a possible cumulative effect in multiple drug administration (9). When considering all these aspects, the treatment of COVID-19 in PLWH may result in a real challenge, and, in our opinion, some urging issues remain open.

First of all, although data on the efficacy on SARS-CoV-2 are scarce, if a cART switch from other anchor drugs to lopinavir/ritonavir is considered, the risk of QTc prolongation and DDI should be carefully considered. Secondly, the risk-benefit ratio of cART modification in order to avoid DDI and additive toxicity should be carefully considered, given the risk of HIV viral failure.

A recent position paper from the Italian society of Infetious Diseases has reviewed the existing literature on COVID-19 and gave some clinical indications about treatment approaches (10).

In conclusion, the efficacy and safety of therapies for COVID-19 in PLWH should be carefully considered, and the consultation of an Infectious Diseases specialist is recommended before administration.

BIBLIOGRAFIA

1. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019. Cardiovasc Pathol. 2020; 47: 107228

2. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382: 1787–99.

3. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020; 323: 2493-502

4. Härter G, Spinner CD, Roider J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. Infection. 2020; 48: 681-6.

5. Brown AJ, Won JJ, Graham RL. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. Antiviral Res. 2019; 169: 104541.

6. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al for the ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. N Engl J Med 2020; 383:1813-26.

7. Olender SA, Perez KK, Go AS, et al. Remdesivir for severe COVID-19 versus a cohort receiving standard of care. Clin Infect Dis. 2020 Jul 24: ciaa1041

8. Goldman JD, Lye D, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. N Engl J Med 2020; 383: 1827-37.

9. Meid AD, Bighelli I, Mächler S, et al. Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. Ther Adv Psychopharmacol. 2017; 7: 251–64.

10. Mussini C, Falcone M, Nozza S, et al. Therapeutic strategies for severe COVID-19: a position paper from the Italian Society of Infectious Diseases (SIMIT). Available at: https://www.simit.org/images/SIMIT%20-%20Position%20paper%20terapia%20COVID-19.pdf

Report dalla Conferenza Virtuale di Glasgow 2020. I nuovi farmaci.

Conference Reports, Virtual Edition Glasgow 2020. New drugs.

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi di Genova.

Autore per la corrispondenza:

Antonio Di Biagio
Clinica Malattie Infettive,
Università degli Studi
di Genova
Ospedale Policlinico
San Martino di Genova
Padiglione Patologie
Complesse
Piano-2
Largo R. Benzi, 10

antonio.dibiagio@hsanmartino.it

Keywords:
HIV, Antiretroviral Therapy, Long-Acting

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2020; 5(4): 74-76

DOI: 10.19198/JHA31505

Riassunto

Siamo alle soglie di una nuova era per le persone che vivono con infezione da HIV. I prossimi anni saranno caratterizzati dall'ennesima rivoluzione. I nuovi farmaci avranno come denominatore comune la lunga durata d'azione.
Mentre altre specialità mediche già lavorano con questo tipo di molecole, per noi infettivologi si tratta di una novità. Non si tratta di sogni ma di concrete realtà, dal momento che alcuni sono oramai al vaglio delle autorità deputate alla registrazione, altri più indietro, ma come spesso è accaduto nella storia della terapia antiretrovirale, l'innovazione è veramente dietro l'angolo.

Abstract

We are on the threshold of a new era for people living with HIV infection. The coming years will be characterized by yet another revolution.
The new drugs will have a common denominator: the long duration of action. Whereas other medical specialties already work with this type of molecules, for infectious diseases specialists this is a novelty. These are not dream but reality, considering that some are now being examined by the authorities for registration, others further back, but as has often happened in the history of antiretroviral therapy, innovation is really just around the corner.

Introduzione

L'edizione 2020 della Conferenza internazionale di Glasgow si è svolta in modalità virtuale. La pandemia da SARS-CoV-2 ha determinato il cambio di programma, non solo di questa conferenza, unica nel suo genere, ma di tutte le conferenze nazionali ed internazionali a partire da febbraio 2020. Le previsioni nefaste sulla pandemia, la seconda ondata in corso in Europa, la mancanza di un vaccino e la carenza di terapie efficaci probabilmente costringeranno alla modalità virtuale tutti i *meeting* in presenza almeno fino a giugno 2021. Il sospetto di molti è che, per qualche anno ancora, le conferenze con migliaia di partecipanti saranno bandite. Nessun sindaco e nessuna organizzazione vorrà assumersi la responsabilità di nuovi focolai di SARS-CoV-2, causati dall'aggregazione di migliaia di delegati con provenienza dalle più disparate città del mondo.
Il congresso in modalità virtuale offre indiscutibili vantaggi: nessun viaggio, nessun soggiorno, possibilità di assistere alla conferenza dal proprio divano o dal proprio studio. Inoltre, a causa della mancanza di tutte le spese accessorie, l'iscrizione risulta spesso meno costosa e quindi facilita la partecipazione anche dei giovani medici e di chi ha difficoltà a muoversi per differenti motivi.
Gli svantaggi sono però evidenti: nulla diventa scontato e semplice soprattutto quando è ancora in corso una violenta seconda ondata di SARS-COV-2. Il collegamento spesso avviene alla fine di un turno di lavoro oppure, nella migliore delle ipotesi, in orario serale/notturno, tipo un mondiale di calcio in Sud America. Risulta quindi difficile ritagliare il tempo utile all'aggiornamento, si è sempre molto stanchi e con poca capacità di concentrazione. Il Congresso in presenza, oltre a rappresentare un'occasione di socializzazione e di riunioni propedeutiche a lavori scientifici, consente di "staccare la spina" dal lavoro quotidiano e prepararsi adeguatamente ascoltando e discutendo con gli autori dei lavori più importanti. La salute dei nostri pazienti passa anche dall'apprendimento costante e non solo da un modello autoreferenziale e di *tradizione orale* che spesso travalica dogmi scientifici.
Il confronto appare necessario soprattutto se questo avviene alla pari con altre nazioni.
Fatta questa debita premessa, possiamo focalizzare l'attenzione su alcuni aspetti interessanti emersi quest'anno a Glasgow. Tra questi, a mio avviso, merita attenzione il capitolo dei nuovi farmaci per la cura dell'infezione da HIV.

Quali sono le molecole in fase avanzata di sperimentazione?

A Glasgow sono stati presentati i dati clinici iniziali di MK-8507, così definito al momento, che è un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), somministrato per via orale, ben tollerato e molto efficace. Nello studio presentato con il numero O416 (1), impiegato in associazione con islatravir, ha dimostrato una rapida riduzione di HIV-RNA nei pazienti naïve: a 7 giorni la riduzione media era di 1,5 log. Il secondo studio, P099, è invece uno studio sulla sicurezza, tollerabilità e sulla farmacocinetica di MK-8507, quando co-somministrato con midazolam (2).

La caratteristica principale di questo farmaco è la somministrazione *once-weekly.*

Sono stati presentati inoltre ulteriori dati su islatravir (MK-8591), la prima molecola appartenente alla classe degli inibitori della traslocazione della trascrittasi inversa (NRTTI). Tra le caratteristiche peculiari di questo farmaco spicca l'azione su multipli siti della replicazione virale e la somministrazione *once-weekly.*

A Glasgow è stato presentato uno studio (O415) con differenti dosaggi di farmaco (0,25, 0,75 e 2,25 mg), in associazione con doravirina (NNRTI) e lamivudina (NRTI) nei pazienti HIV naïve senza mutazioni di resistenza al basale (3). Dopo un minimo di 20 settimane di trattamento con DOR/3TC/ISL, i pazienti randomizzati al braccio di trattamento con il nuovo farmaco, che avevano raggiunto HIV-RNA<50 e nessun altro indicatore di fallimento, passavano, sempre in doppio cieco, a una duplice terapia senza lamivudina. Questa combinazione, atipica nel suo genere (NRTTI+NNRTI) ha dimostrato di non essere inferiore alla combinazione a tre farmaci basata su doravirina/tenofovir disoproxilfumarato/lamivudina.

Nello stesso studio, è stata individuata la dose di 0,75 mg come dosaggio ottimale, cui sono passati progressivamente tutti i pazienti del braccio ISL. Dopo 96 settimane, il 90% delle persone con HIV arruolate aveva una carica non rilevabile.

La somministrazione *once-weekly* offre indubbi vantaggi nella gestione della terapia antiretrovirale. Questo tipo di strategia potrebbe essere utile nei pazienti da semplificare nelle linee successive di terapia.

Sono stati anche presentati i nuovi dati su lenacapavir, inibitore del capside, inclusi i dati sulla farmacoresistenza. Lenacapavir (GS-6207) è il primo inibitore del capside attivo in diversi cicli di replicazione virale. È atteso che la singola iniezione sottocutanea di lenacapavir possa provvedere a dosaggi sufficienti di farmaco per 6 mesi. Lo studio di *dose finding* (1b) ha dimostrato la possibilità di superare l'emergenza di resistenze aumentando la dose di farmaco (4). Due pazienti HIV naïve, su 39 arruolati, al decimo giorno hanno dimostrato l'emergenza della mutazione Q67H, quando lenacapavir veniva somministrato al dosaggio di 20 e 50 mg rispettivamente. Nel primo paziente si è assistito ad una riduzione della viremia dopo l'aggiunta di bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (TAF). Nel secondo paziente la mutazione è emersa solo dopo una amplificazione tramite NGS, ed anche in questo caso si riprendeva il controllo viremico dopo l'introduzione del bictegravir/emtricitabina/TAF.

La massima riduzione di HIV-RNA si è ottenuta con dosaggi compresi tra 50-150 mg (4). Gli studi di fase 2/3 prevedono comunque un utilizzo di due differenti dosaggi 300 mg e 600 mg, i quali consentirebbero di raggiungere un range terapeutico compreso tra 24-67 ng/mL, quindi con una bassa probabilità di sviluppare resistenza.

In questo caso la somministrazione semestrale rappresenterebbe un traguardo importante per molti pazienti. Sicuramente potrebbe essere utilizzato nei pazienti in semplificazione, anche se è doveroso ricercare almeno un compagno di viaggio per rendere più sicuro il regime terapeutico.

Infine, un ulteriore aggiornamento sulla coppia capostipite dei *long acting* (LA) in HIV, cabotegravir LA con rilpivirina LA. Gli studi FLAIR ed ATLAS ci accompagnano oramai da diversi convegni, addirittura i risultati sono già stati pubblicati sulle più prestigiose riviste scientifiche. Come è noto si tratta di formulazioni iniettive, con somministrazioni a distanza di 4-8 settimane, con un ottimo successo virologico e scarsi effetti collaterali.

A Glasgow, quest'anno, sono stati presentati i dati di due studi di fase III (5,6). Cabotegravir, inibitore dell'integrasi (INSTI), e rilpivirina LA, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), confermano un successo virologico in oltre il 93% dei pazienti trattati. I dati presentati a 124 settimane (O414) confermano la strategia di inizio con terapia orale e poi il passaggio ad iniettivo dopo 4 settimane, oppure anche dopo oltre 100 settimane di trattamento (6).

Commento

Gli studi presentati sono incoraggianti e supportano l'ipotesi di lavoro sulle combinazioni l*ong-acting* anche nelle persone con infezione da HIV. Alcune molecole sono già in avanzata fase di sperimentazione e aspettano, come detto, il via libera ufficiale. Per altri ci sarà ancora da aspettare, ma le premesse sono ottime. Oltre a quelle presentate negli abstract di Glasgow vi sono ulteriori molecole in studio con somministrazione semestrale, ma questo sarà probabilmente oggetto dei prossimi *conference reports*.

Dopo anni di stagnazione, la nuova frontiera dei *long acting*, probabilmente modificherà lo scenario terapeutico dei prossimi anni. Non sappiamo quale sarà l'impatto reale dei farmaci iniettivi, soprattutto nella prima fase, ma quello che ben conosciamo è il desiderio di migliaia di persone con l'infezione da HIV che vorrebbero regimi meno intrusivi sulla loro vita. Compito del bravo terapeuta sarà quello di selezionare i potenziali beneficiari, senza eccedere in popolazioni che al momento non avrebbero criteri di selezione come richiesto dagli studi di registrazione.

Il focus sui farmaci *long acting* rappresenta una forma di resistenza alla pandemia in corso. Pensare a qualcosa di nuovo, a qualcosa di rivoluzionario pensato dall'uomo aiuta, a mio modesto parere, nell'affrontare questa temibile malattia. La ricerca farmaceutica, nel campo delle infezioni virali, ha dimostrato di essere in grado di dare risposte concrete. Pensiamo ai farmaci per l'epatite con eradicazione in oltre il 90% dei soggetti con infezione da HCV, agli antiretrovirali che abbiamo a disposizione per HIV oggi con successi virologici in oltre il 90% nelle prime linee di terapia, ai farmaci in arrivo per l'epatite cronica da HBV.

È opinione di chi scrive che presto avremo farmaci attivi nei confronti di SARS-CoV-2, oltre al remdesivir già disponibile, magari per via orale, per iniziare terapie precoci efficaci in tutti i pazienti. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Ankrom W, Shuermann D, Jackson Rudd D, et al. *Single doses of MK-8507, a novel HIV-1 NNRTI, reduced HIV viral load for at least a week.* HIV Glasgow 2020, abstract O416. JIAS 2020; 23 (S7): 12-13.

2. Ankrom W, Shaeffer A, Panebianco D, et al. *Safety, tolerability, and pharmacokinetics following single- and multiple-dose administration of the novel NNRTI MK-8507 with a midazolam interaction arm.* HIV Glasgow 2020, abstract P099. JIAS 2020; 23 (S7): 88.

3. Molina JM, Yazdanpanah Y, Afani Saud A, et al. *Islatravir in combination with doravirine maintains HIV-1 viral suppression through 96 weeks.* HIV Glasgow 2020, abstract O415. JIAS 2020; 23 (S7): 12.

4. Margot N. Ram R, Parvangada P, et al. *Lenacapavir resistance analysis in a phase 1b clinical proof-of-concept study.* HIV Glasgow 2020, abstract O324. JIAS 2020; 23 (S7): 9-10.

5. Margolis D, Schapiro J, Perno C, et al. *A combination of viral and participant factors influences virologic outcome to long-acting cabotegravir and rilpivirine: multivariable and baseline factor analyses across ATLAS, FLAIR, and ATLAS-2M phase III studies.* HIV Glasgow 2020, abstract O442. JIAS 2020; 23 (S7): 15.

6. D'Amico R, Orkin C, Bernal Morell E, et al. *Safety and efficacy of cabotegravir + rilpivirine long acting with and without oral lead-in: FLAIR Week 124 results.* HIV Glasgow 2020, abstract O414. JIAS 2020; 23 (S7): 10-12.

Fattori associati con il ricovero ospedaliero per COVID-19 in 80 pazienti HIV-positivi italiani.

Factors associated with hospital admission for COVID-19 in 80 Italian HIV patients.

Lucia Taramasso,[1] Leonardo Calza,[2] Nicola Squillace,[3] Barbara Menzaghi,[4] Stefano Rusconi,[5] Andrea Parisini,[6] Giancarlo Orofino,[7] Olivia Bargiacchi,[8] Roberto Gulminetti,[9] Molteni Chiara,[10] Laura Valsecchi,[11] Giovanni Cenderello,[12] Sergio Ferrara,[13] Paolo Maggi,[14] Annalisa Saracino,[15] Katia Falasca,[16] Antonio Di Biagio,[1] Paolo Bonfanti,[3] for the CISAI Study group.

[1] Infectious Diseases, University of Genoa, San Martino Hospital Genoa, Genoa
[2] Clinic of Infectious Diseases, S.Orsola Hospital, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Italy
[3] Infectious Diseases Unit ASST-Monza, San Gerardo Hospital-University of Milano-Bicocca, Monza, Italy
[4] Unit of Infectious Diseases, ASST della Valle Olona - Busto Arsizio (MI), Italy
[5] Infectious Diseases Unit, DIBIC "Luigi Sacco", University of Milan, Milan, Italy
[6] Unit of Infectious Diseases, SS.Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Hospital, Alessandria, Italy
[7] Division I of infectious and Tropical Diseases, ASL Città di Torino, Italy
[8] Infectious Diseases Unit, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italy
[9] Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Medical Sciences and Infectious Diseases, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia, Italy
[10] Unit of Infectious Diseases, A. Manzoni Hospital, ASST Lecco, Italy
[11] Department of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy
[12] Unit of Infectious Diseases, Department of Graduated Medical Care, Sanremo Hospital, Sanremo, Italy
[13] S.C. Malattie Infettive Universitarie AOU OO.RR. Foggia, Italy
[14] Infectious Diseases Clinic University of Campania "Luigi Vanvitelli", Neaples,
[15] Infectious Disease Clinic, University of Bari, Bari, Italy
[16] Clinic of Infectious Diseases, Department of Medicine and Science of Aging, University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Italy

Riassunto

Questo studio analizza i ricoveri ospedalieri e l'outcome di 80 pazienti HIV-positivi, con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 effettuata tra febbraio e settembre 2020, in una rete di centri di Malattie Infettive italiani.

Sesso, etnia e durata dell'infezione da HIV e dei trattamenti antiretrovirali (ART) erano simili nei soggetti ricoverati e non, mentre i 45 pazienti ricoverati erano più vecchi, avevano valori più bassi sia per quanto riguarda il nadir dei CD4 che la conta dei linfociti al momento della diagnosi.

Questi due valori erano anche correlati ad un esito peggiore della COVID-19.

Durante il periodo di osservazione, 10 (12.3%) pazienti sono morti. La terapia ART non sembrava associata con la severità della malattia da SARS-CoV-2.

Abstract

This study reports on hospital admission and outcomes of 80 HIV-infected subjects who were diagnosed with SARS-CoV-2 infection between February and September 2020, in a network of Italian centers.

Sex, ethnicity and duration of HIV infection and antiretroviral therapy (ART) were similar in admitted and non-admitted subjects, whereas 45 admitted patients were older, had lower nadir CD4 cells and current lymphocytes count.

These values were also correlated to worse COVID-19 outcome.

Ten (12.3%) patients died over the observation period. ART drugs did not seem associated with disease severity.

Corresponding author:

Lucia Taramasso
Clinica Malattie Infettive,
Università degli Studi
di Genova
Ospedale Policlinico
San Martino di Genova
Padiglione Patologie
Complesse
Piano-2
Largo R. Benzi, 10

taramasso.lucia@gmail.com

Keywords:
SARS-CoV-2, COVID-19, HIV, hospital admission

Competing interest:
LT participated to advisory boards sponsored by ViiV Haelthcare and Janssen

JHA 2020; 5(4): 77-81

DOI: 10.19198/JHA31506

Introduction

As of 22 November 2020, the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic has affected more than 55 million people on five continents, and more than 1,272,000 infections, causing 47,000 deaths in Italy. Prognosis for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is worse for older people and those with comorbidities (hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, lung diseases) (1). It was recently observed, in a large cohort of unselected COVID-19 patients, admitted to 30 different clinical centers all over Italy, that the major predictors of in-hospital death were impaired renal function, elevated C reactive protein and advanced age (2).
Regarding people living with HIV (PLWH), the emergence of COVID-19 created another health burden for a group that may already be at heightened risk for other comorbidities (3), because maintaining adequate standard of HIV care may be hard during this pandemic (4). Besides these potential extra burdens, few information is available on COVID-19 severity and prognosis in patients with HIV coinfection (5,6). In Italy, an early report on 47 patients with HIV and SARS-CoV-2 coinfection (7) suggested a lower death toll (about 4%) as compared to the HIV-negative patients in the same hospital (about 17%). As data piled up, new observations emerged. For example, characteristics of PLWH with COVID-19 did not differ from the rest of the HIV population, in Barcelona HIV cohort (8). Clinical presentation, severity rate, and mortality were not dependent on any HIV-related or antiretroviral (ART)-related factor. COVID-19 standardized incidence rate was lower in PLWH than in the Barcelona general population, although no comparison of mortality rate was performed between the two groups, thus confirming the previous results from Gervasoni et al. (7).
In a paper by Hadi JB et al. (9), crude COVID-19 mortality resulted higher in PLWH. However, propensity matched analyses revealed no difference in outcomes, showing that higher mortality is driven by higher burden of comorbidities rather than HIV infection *per se*. This finding was further confirmed in a study where 42 HIV-negative and 21 HIV-positive COVID-19 patients (10) were matched by admission date, age, body mass index, gender, tobacco history, and a history of chronic kidney disease, hypertension, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure. HIV coinfection did not significantly impact presentation, hospital course, or outcomes of patients infected with SARS-CoV-2. To offer further information on HIV characteristics potentially affecting COVID-19 outcome, we present the update of a multi-center experience in patients infected with HIV-1 in Italy and diagnosed with SARS-CoV-2 infection (11).

Methods

The purpose of this study was to describe the epidemiological and clinical features, as well as the outcomes of 80 HIV patients with confirmed SARS-CoV-2. They were observed in a network of Infectious Diseases Departments participating in the CISAI *(Coordinamento Italiano per lo Studio dell'Infezione da HIV e Allergie)* Study Group (AIDS) between March and September 2020. Using a standard collection form, we collected information on patients' and HIV infection characteristics and history, ART at SARS-CoV-2 infection diagnosis, hospital admission and COVID-19 clinical outcome. When diagnosed with SARS-CoV-2 infection, patients signed the consent to the use of their anonymized information for clinical studies. Twenty-five Infectious Diseases Clinics participated in this survey and 17 collected data of patients with COVID-19. Eight of them did not record infections, with or without subsequent hospitalization, among their HIV patients, mainly in the Southern and Central Italy.
Among over 23,000 individuals referring to the centers of our network, 80 were diagnosed with SARS-CoV-2 infection and 45 were admitted to hospital due to moderate to severe COVID-19 (3 of them because their housing situation prevented isolation) between February, 21 and September, 10. A diagnosis of SARS-CoV-2 infection was based on a throat swab positive for viral nucleic acid in all patients, irrespectively of their needing of hospital admission.

Results

Hospitalized PLWH were slightly older, with CDC stage C more frequently B and C than A, lower nadir CD4 count and last lymphocytes count. Using proc logistic to evaluate the risk of requiring hospitalization for COVID-19, we found that the sex- and age-adjusted odds ratio (aOR) for nadir CD4 cells was 0.86 (by 50 cells/mmc, 95% confidence

	No hospital admission		Hospital admission		P§
Patient's characteristics	**N*=35**	**%***	**N*=45**	**%***	
Male sex	23	65.7	37	82.2	0.09
Age at hospital admission, years (median, IQR)	52	45-58	56	51-62	0.03
Caucasian ethnicity	31	88.6	37	82.2	0.54
Risk factor for HIV acquisition					
MSM	15	42.9	14	31.1	
Heterosexual	13	37.1	16	35.6	0.48
IDU	7	20.0	14	31.1	
Other	0	0	1	2.2	
CDC stage					
A	20	57.1	16	35.6	
B	7	20.0	10	22.2	0.03
C	7	20.0	18	40.0	
Unknown	1	2.9	1	2.2	
Nadir CD4 T, cells/mm^3 (median, IQR)	378	159-519	167	60-355	0.008
HIV infection duration, years (median, IQR)	11	6-20	16	7-20.5	0.19
ART duration, years (median, IQR)	8	4-20	13	6-19	0.29
At last control					
HIV-RNA <50 copies/mm^3	29	82.9	40	88.9	0.44
CD4, cells/mm^3 (median, IQR)	598	508-765	536	351-726	0.23
CD8, cells/mm^3 (median, IQR)	688	655-844	689	502-811	0.36
CD4/CD8 ratio (median, IQR)	0.84	0.71-1.09	0.86	0.67-1.06	0.91
Leucocytes, cells/mm^3 (median, IQR)	5190	4620-6110	5210	4070-6270	0.81
Lymphocytes, cells/mm^3 (median, IQR)	1927	1250-2160	1320	760-1800	0.001
ART at SARS-CoV-2 diagnosis					
PI based	9	25.7	9	20.0	0.54
NNRTI based	11	31.4	12	26.7	0.64
INSTI-based	15	42.9	24	53.3	0.35
Tenofovir-containing	23	65.7	23	51.1	0.19
Comorbidities					
Hypertension	12	34.3	23	51.1	0.13
Diabetes	4	11.4	9	20.0	0.30
Cardiovascular diseases	4	11.4	10	22.2	0.25
Other	17	48.6	24	53.3	0.67
Days from symptoms to diagnosis (median, IQR)	4	3-6	7	3-8	0.02
Pneumonia	2	5.7	34	75.6	<0.0001
Outcome (N=79)					
Death	1	2.9	9	20.4	
Recovered w/o hospitalization	34	97.1	-	-	-
Discharged	-	-	33	41.8	
Still in hospital			2	4.6	

Table. Characteristics of 80 HIV-infected patients diagnosed with COVID-19, according to hospital admission.

* if not otherwise specified; § P refers to Pearson or Fisher exact or Mantel-Haenszel chi-square test, as appropriate, for frequencies, and to Mann-Whitney test for continuous variables. **IQR:** interquartile range; **MSM:** males having sex with males; **IDU:** intravenous drug use; **ART:** antiretroviral therapy; **PI:** protease inhibitors; **NNRTI:** non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; **INSTI:** integrase strand transferase inhibitors

interval (CI) 0.76-0.98) and 0.90 for lymphocytes count (by 100 cells/mmc, 95% CI 0.82-0.98). Including both variables in the model, we found that risk estimates did not change for lymphocytes count (aOR 0.89, 95% CI 0.81-0.98), whereas aOR for nadir CD4 level got closer to 1 and lost significance (0.94, 95% CI 0.91-1.08).

In the non-hospitalized group, one patient in an assisted-living facility died, as well as 9 in the hospitalized group. Two patients were still admitted at the time of this analysis and 33 had been discharged.

Among 45 hospitalized subjects with known outcome, 38 were treated with hydroxychloroquine (with azithromycin in 12 patients), 14 with PI (added to non-PI-including ART in 13), 10 took heparin, 6 steroids, 2 tocilizumab and 6 other antimicrobials. Among those who were admitted to hospital, lower nadir CD4 and lymphocyte count were associated with death, but not significantly: 82 versus 180 cells/mm^3 for nadir CD4 (p=0.08), and 700 versus 1360 cells/mm^3 (p=0.22). The median hospital stay length was 13 days (interquartile range 7-20).

Discussion

Since the start of this pandemic, HIV patients' management was an issue, and evidence regarding coinfection with SARS-CoV-2 was episodical and forcibly limited. Beside the above cited studies from Barcelona (8) and the USA (9), two case series do not support the case for higher risk of death in PLWH than in the general population: in a multicentric study on hospitalized subjects in 12 German centers, 3 patients out of 33 died (9%) (12), whereas 2 deaths out of 13 (15%) patients needing hospital admission were observed in an Italian study (7), for an overall death rate of 4% (2/47). In our study, 20.4% of hospitalized patients died over the study period.

Due to the different testing strategies performed in the centers of our network, we cannot infer the proportion of subjects who experienced moderate to severe COVID-19, or even death, in the general population of PLWH. However, we could compare the characteristics of those who did or did not need hospital admission.

First, nadir CD4 cells count was significantly associated with hospital admission, irrespectively of the CD4 cells count at last visit before diagnosis. This suggests that, as well as for other conditions such as non-AIDS events, a lower nadir CD4 cells seems to be a factor strongly associated with the development of severe cases of COVID-19 (13).

Second, despite almost all patients were treated with hydroxychloroquine and/or other agents suggested for COVID-19 treatment, the outcomes were not significantly better than in previous case-series (7,12), where a not negligible part of subjects did not receive these treatments.

Lastly, all PLWH included in this study were on antiretroviral treatments. Although the sample size is too small to draw any significant conclusions, we did not observe any association, significant or not, between need for hospital admission and class of ART drugs.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements

We thank all the members of Coordinamento Italiano Studio Allergie e Infezione da HIV (CISAI).

Coordinators: Paolo Bonfanti (Monza), Antonio Di Biagio (Genova); Data Management: Elena Ricci.

Participating centers: G. Chichino, C Bolla, A. Parisini, E. Sarchi (Alessandria); A. Saracino, D. Bavaro, G. Angarano (Bari); L. Calza (Bologna); B. Menzaghi, M. Farinazzo (Busto Arsizio); G. Angioni (Cagliari); M. Gussio, B.M. Celesia (Catania); K. Falasca (Chieti); A. Mastroianni, G. Guadagnino (Cosenza); F. Vichi, E. Salomoni (Firenze); C. Martinelli (Firenze); S. Ferrara (Foggia); A. Di Biagio, L. Taramasso, M. Berruti, M. Bassetti (Genova); C. Molteni (Lecco); G.F. Pellicanò, G Nunnari (Messina); L. Valsecchi, L. Cordier, S. Parisini, G.Rizzardini (Milano); S. Rusconi, F. Conti (Milano); A. Bandera, L. Taramasso, A. Gori (Milano); D. Motta, M. Puoti (Milano); N. Squillace, G.M. Migliorino (Monza); P. Maggi, S. Martini (Napoli); O. Bargiacchi (Novara); A. Cascio, M. Trizzino (Palermo); R. Gulminetti (Pavia); G.V. De Socio, M. Nofri, D. Francisci (Perugia); D. Cibelli, G. Parruti (Pescara); C. Dentone, G. Cenderello (Sanremo); G. Madeddu, M.S. Mameli (Sassari); G. Orofino, M. Guastavigna (Torino). ■

REFERENCES

1. Wynants L, Van Calster B, Bonten M, Collins G, Debray T, De Vos M, et al. *Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal.* BMJ 2020; 369: m1328.

2. Di Castelnuovo A, Bonaccio M, Costanzo S, et al. *Common cardiovascular risk factors and in-hospital mortality in 3,894 patients with COVID-19: survival analysis and machine learning-based findings from the multicentre Italian CORIST Study.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2020; 30: 1899-1913.

3. Shiau S, Krause K, Valera P, Swaminathan S, Halkitis P. *The Burden of COVID-19 in People Living With HIV: A Syndemic Perspective.* AIDS Behav 2020; 24: 2244-9.

4. Jiang H, Zhou Y, Tang W. *Maintaining HIV Care During the COVID-19 Pandemic.* Lancet HIV (Internet). 2020;7: e308–9.

5. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, et al. *On behalf the COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series.* Lancet HIV 2020; 7: e314-e316.

6. Zhao J, Liao X, Wang H, Wei L, Xing M, Liu L, et al. *Early Virus Clearance and Delayed Antibody Response in a Case of COVID-19 With a History of Co-Infection With HIV-1 and HCV.* Clin Infect Dis 2020; 71: 2233- 5.

7. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, Giacomelli A, Oreni L, Minisci D, et al. *Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019.* Clin Infect Dis 2020; 71: 2276-8.

8. Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rohas J, et al. *Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study.* AIDS 2020; 34: 1775-80.

9. Hadi YB, Naqvi FSZ, Kupec JT, Sarwari AR. *Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study.* AIDS 2020, 34:F3–F8

10. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, et al. *Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19.* J Acquir Immune Defic Syndr 2020; 85: 6–10

10. Di Biagio A, Ricci E, Calza L, et al. *Factors associated with hospital admission for COVID-19 in HIV patients.* AIDS 2020; 34:1983–1985

11. Härter G, Spinner CD, Roider J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S, et al. *COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients.* Infection 2020; 48: 681-6.

12. Lucero C, Torres B, Leon A, Calvo M, Leal L, Pérez I, et al. *Rate and predictors of non-AIDS events in a cohort of HIV-infected patients with a CD4 T cell count above 500 cells/mm^3.* AIDS Res Hum Retroviruses 2013; 29:1161–7.

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.

ViiV Healthcare

PM-IT-DLL-ADVT-200003 - Depositato presso AIFA in data 20/05/2020.
ViiV Healthcare Srl, Via dell'Agricoltura 7, 37135 Verona - Italy
© 2020 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to VIiV Healthcare group of companies

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

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 (CHEERS), 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).

Juluca▼

dolutegravir/rilpivirina

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

JULUCA è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o inibitore dell'integrasi.[1]

1. Juluca. Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg; Flacone da 30 compresse rivestite con film
Classe di rimborsabilità: H
Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*
Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologi (RNRL):

▼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 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse

ViiV Healthcare Srl, Via dell'Agricoltura 7, 37135 Verona - Italy
© 2020 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to VIiV Healthcare group of companies
PM-IT-DGR-ADVT-190002 - Depositato presso AIFA in data 29/11/2019.

ViiV Healthcare

JHA

Journal of
HIV and Ageing

BIKTARVY®▼

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

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

Depositato presso AIFA in data 19/05/2020 – Cod. HIV2034

GILEAD