

JHA

Journal of HIV and Ageing

■ Pag 57 | L'infezione da HIV e l'invecchiamento:
una finestra sul futuro.

| *Giuseppe Vittorio De Socio*

■ Pag 59 | Invecchiare con HIV in Ghana:
un'analisi degli over 50.

| *Nicole Stoller*

■ Pag 66 | Progetto ArchiPrevaleat. Ecografia
color-Doppler dei vasi epi-aortici in HIV.

| *Camilla Muccini*

■ Pag 74 | L'aumento di peso nei pazienti che vivono
con infezione da HIV: analisi retrospettiva
di 10 anni di monitoraggio in una coorte di
pazienti con sovrappeso o obesità

| *Claudia Bartalucci*

■ Pag 80 | Gestione clinica della malaria nel paziente
HIV positivo.

| *Francesca Iannuzzi*

JHA

Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2021 Volume 6 – Numero 4 – dicembre 2021

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



DISPONIBILE IN CLASSE H¹



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.

L'infezione da HIV e l'invecchiamento: una finestra sul futuro.

HIV and aging: a window to the future.

Giuseppe Vittorio De Socio¹, Paolo Maggi²

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.

La pandemia COVID-19, tuttora pienamente in corso, ha avuto un impatto drammatico sui programmi e sui servizi che si occupano di infezione da HIV e continua ad impegnare enormi energie e risorse dei sistemi sanitari nel mondo. Anche in questo contesto gli ambulatori di malattie infettive continuano ad offrire con sacrificio un'assistenza qualificata e aggiornata per le persone che vivono con l'HIV (PLWH). L'attuale momento storico della terapia antiretrovirale offre ai pazienti proposte di trattamento che impattano favorevolmente sulla qualità della vita e che necessitano di essere considerate attentamente per una scelta corretta in ogni singolo caso. L'aspettativa di vita con le cure oggi disponibili per PLWH si avvicina sempre più a quella della popolazione generale di riferimento, e la gestione dei pazienti con età più avanzata rappresenta una sfida e ci permette di guardare avanti. Buona parte dei pazienti che gestiremo nel prossimo futuro con l'infezione da HIV avranno un'età media più avanzata, fatto che impone modifiche e innovazione nella gestione clinica quotidiana. I pazienti con età più avanzata richiedono e richiederanno sempre più una valutazione multidimensionale complessa, cioè quella utilizzata più propriamente in ambito geriatrico. Questo nuovo numero della rivista JHA apre con un interessante articolo originale di Stoller et al. (1) che descrive le caratteristiche dei pazienti HIV in Ghana con età maggiore di 50 anni. Nell'Africa sub-Sahariana sono presenti più di 4 milioni di PLWH di oltre 50 anni di età, e su questa popolazione si hanno ancora pochissime informazioni. Il soggetto che ha più di 50 anni non è propriamente definibile “anziano”, ma è necessario collocare questo dato all'interno della popolazione di riferimento dei paesi africani, molto diversa rispetto a

quella europea o nordamericana. Infatti, l'aspettativa di vita della popolazione generale in Ghana è di circa 64 anni (2). Lo studio di Stoller mostra che la soppressione virale con valori inferiori alle 1000 copie/ml è stata ottenuta nel 63.6% dei casi, dato ancora bel lontano dall'auspicato target del 90% e in aggiunta con valori di viremia più elevati, segno di un margine ancora importante di miglioramento che si può ottenere.

Il secondo articolo del gruppo “Archi-Prevaleat” presentato da Camilla Muccini et al. (3) è uno studio di coorte fatto su una casistica ampia (1147 pazienti). Gli autori hanno valutato la presenza di patologia ateromasica carotidea identificata con ecografia color-doppler e intesa come presenza di placca o di ispessimento medio intimale. Circa 1/3 dei pazienti ha risultati patologici e le placche sono risultate presenti nel 15.8% dei casi studiati, questo nonostante il fatto che le attuali terapie antiretrovirali siano decisamente a minor impatto sul metabolismo lipidico rispetto a quelle utilizzate nelle ultime due decadi. Il dato suggerisce che nella attività ambulatoriale i fattori di rischio per patologia cardiovascolare devono essere sempre attentamente identificati e monitorizzati e ove possibile corretti.

Claudia Bartolucci et al. (4) presentano uno studio retrospettivo di coorte, condotto presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, che analizza l'aumento di peso corporeo correlato alla terapia antiretrovirale in una coorte di PHIV sovrappeso o obesi. Si tratta di un argomento di particolare interesse nella discussione attuale, in merito alla scelta della terapia antiretrovirale e ai suoi potenziali effetti a medio lungo termine. L'aumento di peso più significativo viene osservato subito dopo la diagnosi, nei mesi immediatamen-

**Autore
per la corrispondenza:**

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

giusepedesocio@yahoo.it

Keywords:
Co-morbidity, HIV

**Potenziali conflitti
di interesse:**
nessuno.

JHA 2021; 6(4): 57-58

DOI: 10.19198/JHA31521

te seguenti l'inizio della terapia antiretrovirale, espressione di un miglioramento delle condizioni generali legate alla soppressione dell'HIV piuttosto che un effetto avverso della ART.

Chiude la rivista il contributo di Francesca Iannuzzi et al. (5) che affronta il tema della coinfezione HIV e malaria, condizione frequente e diffusa nella regione sub-Sahariana dell'Africa dove en-

trambe le patologie sono frequenti. Le interazioni sfavorevoli tra HIV e malaria pongono problemi soprattutto in gravidanza per il rischio di basso peso alla nascita o del parto pretermine e per l'incremento della viremia HIV indotto dalla malaria. L'articolo descrive i problemi di gestione delle due patologie con le problematiche legate alle potenziali interazioni farmacologiche. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Stoller N, Owusu B, Vanderpuye-Donton NA. *Ageing with HIV in Ghana: an analysis of the age group 50 years plus*. JHA 2021; 6: 59-65
2. Ghana. *Speranza di vita (anni)*. (accesso 21 novembre 2021 [https://datacommons.org/place/country/GHA?topic=Health&hl=it#Speranza-di-vita-\(anni\)](https://datacommons.org/place/country/GHA?topic=Health&hl=it#Speranza-di-vita-(anni)))
3. Muccini C, Galli L, Celesia BM, et al. Archi-Prevaleat project. A National cohort of color-Doppler ultrasonography of the epi-aortic vessels in Patients Living with HIV. JHA 2021; 6: 66-73
4. Bartalucci C, Cavagnaro S, Bianchi S, Di Biagio A, Taramasso L. *L'aumento di peso nei pazienti che vivono con infezione da HIV: analisi retrospettiva di 10 anni di monitoraggio in una coorte di pazienti con sovrappeso o obesità*. JHA 2021; 6: 74-79
5. Iannuzzi F, Bonfanti P. *Gestione clinica della alaria nel paziente HIV positivo*. JHA 2021; 6: 80-85

Invecchiare con HIV in Ghana: un'analisi degli over 50.

Ageing with HIV in Ghana: an analysis of the age group 50 years plus.

Nicole Stoller^{1,2}, Barnabas Owusu¹, Naa Ashiley Vanderpuye-Donton¹

¹ West Africa AIDS Foundation / International Health Care Center, Accra, Ghana

² University of Applied Sciences and Arts Northwestern Switzerland, School of Applied Psychology, Olten, Switzerland

Riassunto

Informazioni sull'HIV nei gruppi di età superiori ai 50 anni sono relativamente scarse in molti paesi, compresa l'Africa sub-sahariana. Scopo principale di questo studio è quello di descrivere le caratteristiche di un insieme di persone anziane che vivono con HIV (PLHIV). Inoltre, lo studio ha cercato di identificare se le caratteristiche analizzate rivelassero eventuali disparità di genere.

È stata effettuata un'analisi retrospettiva dei dati dei pazienti di una clinica privata in Ghana. Sono stati selezionate le informazioni demografiche, comportamentali e cliniche di 282 PLHIV, che all'ultima consultazione avessero 50 o più anni. I dati sono stati raccolti tra il 2015 e il 2019. Per l'analisi sono state usate statistiche descrittive e inferenziali.

L'età mediana era di 56 anni, e il 57% dei soggetti erano donne (162/282). L'attività sessuale era confermata dal 44.2% (111/251) dei soggetti, più frequentemente dagli uomini. Quasi tutti i pazienti (97.3%, 249/256) erano in terapia antiretrovirale, e il 70.2% (172/245) con buona aderenza. Una carica virale <1000 copie/ml era raggiunta dal 63.6% (89/140) dei pazienti, più frequentemente dalle donne. Il 73.5% (191/260) dei pazienti, in misura Maggiore le donne, non avevano rivelato il loro stato HIV.

Questa elevata proporzione di persone che non rivelano il loro status HIV può indicare che lo stigma e la discriminazione sono tra le maggiori sfide per questo gruppo di età. Per quanto riguarda l'obiettivo dell'OMS del "quarto 90", sono necessari ulteriori studi sulla situazione e i bisogni sanitari dei PLHIV over 50, specialmente in un'area geografica dove sono pochi i dati specifici su HIV.

Abstract

Data on HIV amongst the age group 50 years and above are relatively poor in many countries, including sub-Saharan Africa. The main goal of this study was to provide a set of baseline characteristics of older people living with HIV (PLHIV). Furthermore, the study sought to identify whether the analysed characteristics revealed gender disparities.

A retrospective analysis of patient data at a private HIV clinic in Ghana was performed. Demographic, behavioural and clinical characteristics of 282 PLHIV aged 50 years or older at their most recent consultation between 2015 and 2019 were selected. Descriptive and inferential statistics were used for analysis.

The median age was 56 years, and 57% (162/282) of subjects were female. Sexual activity was confirmed by 44.2% (111/251) of subjects, more frequently by men. Nearly all patients (97.3%, 249/256) were on antiretroviral treatment, and 70.2% (172/245) adhered well. Viral suppression with < 1000 copies/mL was achieved by 63.6% (89/140) of patients, more frequently by women. Non-disclosure of HIV status was reported by 73.5% (191/260) of patients, with more women not having disclosed their status.

Our finding of high non-disclosure rates could indicate that stigma and discrimination are amongst one of the biggest challenges for this age group. With regard to the WHO "fourth 90" target, further research is needed to learn more about the health situations and needs of PLHIV aged 50 and over, especially in a geographical area where specific HIV data are sparse.

Corresponding author:

Nicole Stoller

West Africa AIDS Foundation
Plot 650, Haatso Ecomog Ave, Haatso Accra, Ghana

nicole_stoller@hotmail.com

Keywords:

ageing, HIV, stigma, disclosure, Africa

Conflict of interest:

None

JHA 2021; 6(4): 59-65

DOI: 10.19198/JHA31522

Introduction

The longevity of people living with HIV (PLHIV) has risen since the advent of life-prolonging antiretroviral medication (1,2). The number of older PLHIV has increased steadily in recent years and currently stands

at 8.1 million people diagnosed with HIV worldwide aged 50 and over (3,4). More than 4 million PLHIV aged 50 and over live in sub-Saharan Africa (4), a figure that is expected to rise in the coming years (5). However, reporting on HIV data historically ends at

the age of 49, and information on older PLHIV/AIDS is still relatively poor (1,2). While HIV prevention, intervention programmes and sexuality studies in sub-Saharan Africa have focused mainly on the younger adult population aged 15-49, little has been done to understand the sexual behaviour of the population aged 50 and over (6). Bendavid, Ford and Mills (7) found that people aged 50 years and over show HIV risk behaviour similar to younger age groups, but it is paired with poor HIV awareness and low perception of their own risk of acquiring HIV.

Ageing with HIV could lead to various physical challenges, including general age-related comorbidities, such as cardiovascular disease or cancer and organ system injuries as a result of HIV infection or the toxicity of antiretroviral treatment (ART) (8). Regarding the psychosocial challenges, the impact of stigma and discrimination can be devastating for older PLHIV in sub-Saharan Africa, as they face fears of rejection and exclusion from society (9). Moreover, the perceived lack of confidentiality of health workers increases the concerns of PLHIV about stigmatization or involuntary disclosure of their HIV status (10,11).

In Ghana, where this analysis was carried out, HIV prevalence in the general population is 1.7%, with prevalence rates in the key population disproportionately high, such as female sex workers (6.9%) and men who have sex with men (18%) (12). While Ghana is also confronted with a paucity of accurate HIV data (13), specific information about Ghanaian PLHIV belonging to the age group 50 years plus are also sparse. According to the Ghana National AIDS Control Programme, there are no accurate data on adherence to ART or on the number of patients on ART who have achieved viral suppression (13). This data is also necessary to assess the current status of the UN-AIDS 90-90-90 goals (i.e., by 2020), 90% of people living with HIV know their status, 90% who know their status receive sustained treatment and 90% of those on treatment are virally suppressed (14). Additionally, the expansion of the WHO targets by the “fourth 90”, concerning health-related quality of life, also requires corresponding data (15). Therefore, further efforts are needed not only to improve baseline data for the general population diagnosed with HIV but also to integrate the 50 years plus age group into HIV monitoring and reporting systems (2).

Therefore, the main objective of this study was to identify a set of baseline characteristics in older PLHIV. As a secondary objective, the study sought to deter-

mine whether the characteristics analysed revealed gender disparities.

Material and methods

Setting

The study was conducted at the International Health Care Center, a private ART-accredited health facility in Accra, Ghana, a lower middle-income country in West Africa. The community outpatient clinic is one opened to the general public with a focus on infectious diseases. It has been providing medical care and support to PLHIV since 1999. HIV services are fully integrated into the services of the clinic, and in addition to other services, the clinic provides counselling for patients on issues such as disclosure of HIV status and therapy adherence.

Study design and sample

A retrospective analysis of routinely collected patient data from electronic medical records was carried out. PLHIV were eligible if they were 50 years old or older at their most recent medical consultation at the facility between January 2015 and June 2019. Both the initial admission and follow-up appointments were considered medical consultations.

Ethical considerations

The data analysis of our research originated from an internal project for quality improvement at the clinic. The retrospective analysis was based on routine data without actual physical involvement of clients. Due to the retrospective character of the project, consents from the patients were not available. All data were de-identified prior to analysis. The anonymity of the sample was guaranteed, and no conclusions could be drawn about the identity of any one patient.

Data source and variables

Routinely collected patient data were exported from the electronic clinical information system. The data export was programmed to obtain the latest available data for each variable. The selected variables were divided into demographic, behavioural and clinical characteristics. Answers such as *unknown* or *not applicable* were treated as missing data. The variables had been recorded electronically by trained physicians, nurses and laboratory technicians. For obtaining viral load results, blood

samples were taken in-house and routinely sent to a teaching hospital in Accra for analysis, and the results were sent back to the health facility.

Data analysis

We described frequencies of the selected variables, which were stratified by gender. To test the associations between gender and the nominal variables, we used Pearson's chi-square test and Fisher's exact test if the assumptions of the chi-square test were not reached. To compare the continuous and ordinal variables between women and men, we used the non-parametric Mann-Whitney test. We used an alpha level of 0.05 for all statistical tests. After the chi-square test detected significant associations, we evaluated the strength of the association using Cramer's V. The effect size Cramer's V can reach a maximum of one, with values of 0.10 for small, 0.30 for medium and 0.50 for large effects (16). Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel 2016 and IBM® SPSS Statistics, version 25.

Results

We identified 286 PLHIV aged 50 years or older at their most recent medical consultation at the International Health Care Center between January 2015 and June 2019. Four cases were excluded due to a lack of relevant data. A total of 282 cases was finally included in the study. Since complete medical records were not available for all cases, the actual numbers for each variable are shown below. All gender-specific results can be seen in **Tables 1-3**.

Demographic characteristics

The sample of patients consisted of 57% women (162/282) and 43% men (120/282). The age of the patients ranged from 50 to 91 years, with a median age of 56 (IQR, 52-61). The majority of patients (199/282, 70.6%) were in the 50-59 age group. More than half of the patients were married (113/220, 51.4%). Men were more likely than women to be married or widowed (75.8% vs. 60.5%). The association between marital status and gender was significant with a small effect ($\chi^2(1, N = 220) = 5.68, p = 0.020, V = 0.16$). The majority of the sample group were Christians (225/240, 93.8%), while 5% (12/240) of the sample group were Muslims. Men were more likely than women to have finished secondary level education (53.4% vs. 21.7%).

Table 1. Demographic characteristics of people living with HIV aged 50 years and over at a Ghanaian HIV clinic, 2015 – 2019.

	Total	Female	Male	p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
	282 (100)	162 (57)	120 (43)	
Median age (IQR)	56 (52-61)	56 (53-62)	55 (52-59)	.069 ^a
Age groups	282	162	120	
50-59	199 (70.6)	107 (66.0)	92 (76.7)	.057 ^a
60-69	65 (23.0)	43 (26.5)	22 (18.3)	
70-79	14 (5.0)	10 (6.2)	4 (3.3)	
≥80	4 (1.4)	2 (1.2)	2 (1.7)	
Marital status	220	129	91	
Married/widowed	147 (66.8)	78 (60.5)	69 (75.8)	.020 ^b
Single/separated/divorced	73 (33.2)	51 (39.5)	22 (24.2)	
Educational level	188	115	73	
finished secondary level	64 (34.0)	25 (21.7)	39 (53.4)	.000 ^b
not finished secondary level	124 (66.0)	90 (78.3)	34 (46.6)	
Religion	240	142	98	
Christian	225 (93.8)	133 (93.7)	92 (93.9)	.999 ^c
Muslim	12 (5.0)	7 (4.9)	5 (5.1)	
Traditional	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	
None	2 (0.8)	1 (0.7)	1 (1.0)	

^aMann-Whitney test, ^bPearson's chi-square test, ^cFisher's exact test. All values are n (%) or median (IQR).

The association between education and gender was significant with a moderate effect ($\chi^2(1, N = 188) = 19.97, p < 0.001, V = 0.33$). All results of demographic characteristics are shown in **Table 1**.

Behavioural characteristics

Current sexual activity (not further specified) was confirmed by 44.2% of patients, and the frequencies differed significantly between gender ($\chi^2(1, N = 251) = 45.02, p < 0.001$). The effect was moderate ($V = 0.42$). Men were more likely than women to report sexual activity (69.2% vs. 26.5%). Occasional use of condoms (sometimes) was reported by 67.1% (96/143) of the patient group. Good adherence to ART with zero pills missed in the last 3 days was reported by 70.2% (172/245) of patients. Nearly three-quarters of the patients (191/260, 73.5%) had not disclosed their HIV status to family, friends or sexual partners (**Figure 1**). Women were more likely than men not to have disclosed their HIV status (82.9% vs. 60.2%).

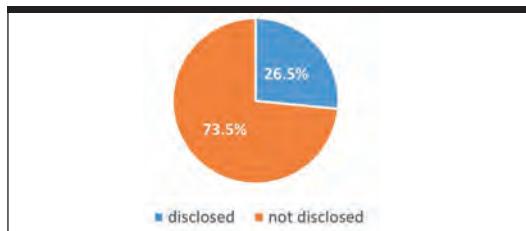


Figure 1. Disclosure of HIV status (n=260).

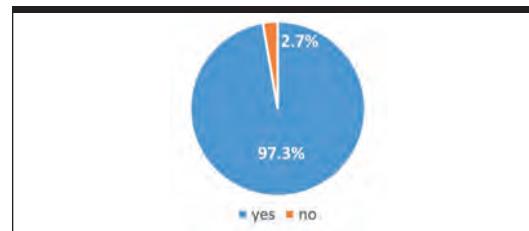


Figure 2. Patients on ART (n=256).

Table 2. Behavioural characteristics of people living with HIV aged 50 years and over at a Ghanaian HIV clinic, 2015 – 2019.

	Total n (%)	Female n (%)	Male n (%)	p-value
Sexual activity	251	147	104	
Sexually active	111 (44.2)	39 (73.5)	72 (69.2)	.000 ^a
Not sexually active	140 (55.8)	108 (73.5)	32 (30.8)	
Condom Use	143	72	71	
Always	28 (19.6)	9 (12.5)	19 (26.8)	.097 ^b
Sometimes	96 (67.1)	53 (73.6)	43 (60.6)	
Never	19 (13.3)	10 (13.9)	9 (12.7)	
Adherence to ART last 3 days	245	145	100	
0 pill missed	172 (70.2)	103 (71.0)	69 (69.0)	.685 ^b
1-2 pills missed	14 (5.7)	9 (6.2)	5 (5.0)	
3-4 pills missed	11 (4.5)	6 (4.1)	5 (5.0)	
>5 pills missed	48 (19.6)	27 (18.6)	21 (21.0)	
Disclosure of HIV status	260	152	108	
Disclosed	69 (26.5)	26 (18.6)	43 (39.8)	.000 ^a
Not disclosed	191 (73.5)	126 (82.9)	65 (60.2)	

^a Pearson's chi-square test, ^b Mann-Whitney test. All values are n (%).

The relationship between disclosure and gender was significant, however, with only a small effect ($\chi^2 (1, N = 260) = 16.70$, $p < 0.001$, $V = 0.25$). All results of behavioural characteristics are shown in **Table 2**.

Clinical characteristics

Almost half of the patient group were classified as WHO clinical stage I (118/264, 44.7%). Nearly all patients of the sample group with available data (249/256, 97.3%), were on ART (**Figure 2**). Viral load test results were available for 140 patients who were on ART for at least 6 months. Among them, 63.6% (89/140) were virally suppressed with < 1000 copies/mL (**Figure 3**). Women were more likely than men to have achieved viral suppression

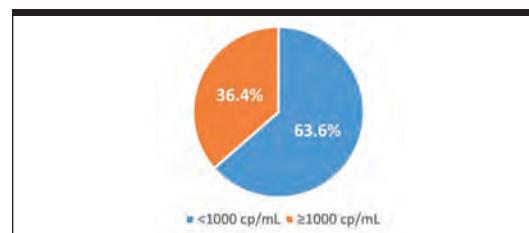


Figure 3. Viral load on ART (n=140).

(71.6% vs. 52.5%). The association between viral suppression and gender was significant with a small effect ($\chi^2 (1, N = 140) = 5.36$, $p = 0.022$, $V = 0.20$). All results of clinical characteristics are shown in **Table 3**.

Discussion

We performed a retrospective analysis of routinely collected patient data from an outpatient clinic with integrated HIV services in Accra, Ghana. The main goal was to provide a set of baseline characteristics of older PLHIV.

Our study sample of 282 PLHIV aged 50 years plus showed a high proportion of sexually active men (69.2%). This is comparable to the findings of other studies in sub-Saharan Africa. Country reports from this area have shown that, within the general population, about 74% of men aged 50 years and over are sexually active and that the majority of them are engaged in high-risk sexual behaviour, such as having multiple sex partners and not using condoms (6,17). A study from South Africa also revealed the tendency of elderly men to have multiple partners, while women accepted the male promiscuity (18). The study further stated that both genders blame each other for the spreading of HIV/AIDS. Both elderly men and women should be more strongly approached for HIV prevention and treatment. Whereas men over 50 years of age are at risk of infection due to unsafe sexual behaviour, women in the subregion are also at high risk

of acquiring HIV for cultural and physical reasons (9). Gender inequality still results in insufficient negotiating power for women in marital relationships. Lack of control over decisions or financial resources can prevent them from gaining access to health facilities for HIV testing or treatment (11). Sexually active women over 50 years of age are at additional risk of HIV infection from hormonal changes (9). A thinner postmenopausal vaginal wall promotes, among other things, tissue injury and thus HIV transmission during sex (9,19).

More than two-thirds of the patients reported that they adhered well to ART. Other authors have described high adherence to ART in the older population, suggesting that adherence is the key factor for older PLHIV when it comes to better virological responses as compared to that for younger age groups (20,21). However, it should be noted that older people's adherence to treatment may decrease due to simultaneous suffering from age-related chronic diseases or difficult socioeconomic conditions leading to food insecurity or lack of resources to transport them to a clinic (22).

Furthermore, we found that a high proportion (73.5%) of women and men living with HIV did not disclose their HIV status, neither to family or friends nor to current sexual partners. This result, which is more significant amongst women, showcases the difficulties PLHIV in Ghana face openly talking about their status. Unlike our findings, Obermeyer et al. (23) reported disclosure rates of over 74% among adults diagnosed with HIV in sub-Saharan Africa but with strong variations between the countries. The authors found no clear evidence as to whether more men or more women had disclosed their status. Nevertheless, gender differences have been revealed in a study (24) in Ethiopia. Regarding the reasons for non-disclosure, the authors found that men were inclined to report that they did not want to reveal infidelity, while women were more likely to report fear of violence or abandonment. Ojikutu et al. (25) examined the disclosure behaviour of female PLHIV in Thailand, Brazil and Zambia. The predictors for non-disclosure they identified were HIV stigma at the community level, depression, self-stigma and older age, with similar findings in all three geographical areas. The authors, therefore, recommended focusing mainly on community interventions to reduce stigmatization and discrimination against PLHIV (25).

Table 3. Clinical characteristics of people living with HIV aged 50 years and over at a Ghanaian HIV clinic, 2015 – 2019.

	Total	Female	Male	p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
WHO clinical stage	264	155	109	
Stage I	118 (44.7)	72 (46.5)	46 (42.2)	.422 ^a
Stage II	66 (25.0)	40 (25.8)	26 (23.9)	
Stage III	67 (25.4)	34 (21.9)	33 (30.3)	
Stage IV	13 (4.9)	9 (5.8)	4 (3.7)	
Patient on ART	256	150	106	
Yes	249 (97.3)	147 (98.0)	102 (96.2)	.453 ^b
No	7 (2.7)	3 (2.0)	4 (3.8)	
Viral load on ART (min. 6 months)	140	81	59	
< 1000 copies/mL	89 (63.6)	58 (71.6)	31 (52.5)	.022 ^b
≥ 1000 copies/mL	51 (36.4)	23 (28.4)	28 (47.5)	

^a Mann-Whitney test. ^b Pearson's chi-square test. All values are n (%).

In Ghana, the question "Would you buy fresh vegetables from a shopkeeper or vendor if you knew that this person had HIV?" was answered "No" by two out of three people in 2014 (12). This persistently strong stigma in society makes it difficult for PLHIV to talk about their infection. In order to promote PLHIV disclosure initiatives, supportive and trustworthy framework conditions must be created (26).

In 2016, the WHO Test-and-Treat policy was adopted in Ghana, which made all PLHIV eligible for ART regardless of the WHO clinical stage or immunological conditions (13). The most frequently prescribed first-line ART in our sample were Lamivudine 150mg / Zidovudine 300mg / Nevirapine 200mg tablets. The dose for a regimen was Lamivudine / Zidovudine combined in one pill 450mg twice daily and Nevirapine 400mg twice daily. Nevirapine could be switched with Efavirenz 600mg once daily. Zidovudine could be switched with Tenofovir 300mg once daily. It should be mentioned that Dolutegravir was only available in Ghana after the cut-off date of our sample (i.e. after June 2019). Analysis of our sample showed almost complete coverage of patients on ART (97.3%), while the estimated coverage of adult patients in Ghana was at 35% (12).

The high number of treated patients in our sample may be the result of consistent implementation of

the WHO policy in the participating health clinic. This result shows that it is possible to achieve at least one of the UNAIDS 90-90-90 goals at the community level.

In our data, we had viral load results for 140 cases. Viral suppression, defined as < 1000 copies/mL was achieved for 63.6% of patients. This result amongst our elderly PLHIV, although not at the UN target of 90%, is close to reaching the target, compared to that of the general adult population with HIV in sub-Saharan Africa, which stands at 29% for viral suppression (14). The effect of age on the response to ART in this area is so far not well documented (27). However, as mentioned before, the 50 years plus PLHIV age group have been characterized with good adherence to treatment. Moreover, several studies with older PLHIV on ART reported similar or even better virological responses of older groups as compared to those of younger age groups (20,21). A finding that requires further investigation is the moderate amount of available viral load data. Low availability of viral load results was also stated by other researchers and appear to be found in most limited-resource countries (27). Testing and monitoring of viral load is essential to enable physicians to make timely and accurate medical decisions about the treatment of their patients with HIV (14). UNAIDS recommends a combination of centralized laboratories and point-of-care tools to provide easy and affordable access to viral load testing for pa-

tients in all situations, urban and rural (14).

Our study contains some limitations. The sample is based on one outpatient health facility and may not represent other populations diagnosed with HIV. In addition, the method of data extraction from the electronic medical records leads to some restrictions for statistical evaluation, since the data of a patient case may originate from two or more follow-up appointments in the clinic. Finally, as a general limitation, the accuracy of self-reported answers to questions about sexual activity, condom use or adherence to treatment may be limited due to socially desired responses (28).

Nevertheless, in a geographical area where specific HIV data are sparse, further research is needed to learn more about the situations, needs and challenges of the 50 years plus age group. As more differentiated information becomes available, healthcare institutions can further develop patient-oriented and gender-specific services and optimize medical and psychosocial care and support for this growing HIV population.

Acknowledgements

We thank Sandra Opoku for her contribution in initial data plausibilization and Nadine Schneider for reviewing the manuscript. We also thank the team of the International Health Care Clinic and West Africa AIDS Foundation for provision of clinical knowledge during the study. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Brennan-Ing MG, MacPhail C, Seeley J, et al. *Global ageing with HIV: Differences between high- and low-resource settings*. *Innov Ageing* 2017; 1: 622. doi:10.1093/geroni/igx004.2185
2. Mahy M, Autenrieth CS, Stanecki K, Wynd S. *Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older*. *AIDS* 2014; 28: 453-459 doi:10.1097/QAD.0000000000000479
3. UNAIDS. UNAIDS DATA 2019. Geneva: UNAIDS; 2019. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf. Accessed 07 Nov 2021.
4. UNAIDS. AIDSinfo. Geneva: UNAIDS; 2020. <http://aidsinfo.unaids.org>. Accessed 07 Nov 2021.
5. Hontelez JAC, Tanser FC, Naidu KK, Pillay D, Bärnighausen T. *The effect of antiretroviral treatment on health care utilization in rural South Africa: A population-based cohort study*. *PLoS ONE* 2016; 11: e0158015. doi:10.1371/journal.pone.0158015
6. Odimegwu CO, Mutanda N. *Covariates of high-risk sexual behaviour of men aged 50 years and above in sub-Saharan Africa*. *Sahara J* 2017; 14: 162-170. doi:10.1080/17290376.2017.1392340
7. Bendavid E, Ford N, Mills EJ. *HIV and Africa's elderly: The problems and possibilities*. *AIDS* 2012; 26: 85-91. doi:10.1097/QAD.0b013e3283558513
8. Althoff K, Smit M, Reiss P, Justice AC. *HIV and ageing: Improving quantity and quality of life*. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 527-536. doi:10.1097/COH.0000000000000305
9. UNAIDS. *The Gap Report*. Geneva: UNAIDS; 2014. http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf. Accessed 07 Nov 2021.
10. Adjetey V, Obiri-Yeboah D, Dornoo B. *Differentiated service delivery: A qualitative study of people living with HIV and accessing care in a tertiary facility in Ghana*. *BMC Health Serv Res* 2019; 19: 1-7. doi:10.1186/s12913-019-3878-7

- 11.** Musheke M, Ntalasha H, Gari S, Mckenzie O, Bond V. A systematic review of qualitative findings on factors enabling and deterring uptake of HIV testing in Sub-Saharan Africa. *BMC Public Health* 2013; 13: 1-16. doi:1471-2458/13/220
- 12.** UNAIDS. *Country factsheets GHANA 2020. HIV and AIDS Estimates*. Geneva: UNAIDS; 2020. <http://aidsinfo.unaids.org/>. Accessed 07 Nov 2021.
- 13.** Ali H, Amoyaw F, Baden D, et al. *Ghana's HIV epidemic and PEPFAR's contribution to-wards epidemic control*. *Ghana Med J* 2019; 53: 59-62. doi:10.4314/gmj.v53i1.9
- 14.** UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014. http://files.unaids.org/en/media/unaidsscontentassets/documents/unaidspublication/2014/90-90-90_en.pdf. Accessed 07 Nov 2021.
- 15.** Lazarus JV, Safran-Harmon K, Barton SE, et al. Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier. *BMC Medicine* 2016; 14: 94. doi: 10.1186/s12916-016-0640-4
- 16.** Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2 ed. Lawrence Erlbaum Associates USA 1988.
- 17.** UNAIDS. *The Prevention Gap Report*. Geneva: UNAIDS; 2016. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf. Ac-cessed 07 Nov 2021.
- 18.** Lekalakala-Mokgele E. *Exploring gender perceptions of risk of HIV infection and related behaviour among elderly men and women of Ga-Rankuwa, Gauteng Province, South Africa*. *Sahara-J* 2016; 13: 88-95. doi:10.1080/17290376.2016.1218790
- 19.** Wessels JM, Felker AM, Dupont HA, Kaushic C. *The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women*. *Dis Model Mech* 2018; 11: 1-15. doi:10.1242/dmm.035147.
- 20.** Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, et al. *Older Age and the Response to and Tolerability of Antiretroviral Therapy*. *Arch Intern Med* 2007; 167: 684-691. doi: 10.1001/archinte.167.7.684
- 21.** Wellons MF, Sanders L, Edwards LJ, et al. *HIV infection: Treatment outcomes in older and younger adults*. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 603-607.
- 22.** Newman J, Iriondo-Perez J, Hemingway-Foday J, et al. *Older adults accessing HIV care and treatment and adherence in the leDEA central Africa cohort*. *AIDS Res Treat* 2012; 1-8. doi:10.1155/2012/725713
- 23.** Obermeyer CM, Baijal P, Pegurri E. *Facilitating HIV disclosure across diverse settings: A review*. *Am J Public Health* 2011; 101: 1011-1023. doi:10.2105/AJPH.2010.300102
- 24.** Deribe K, Woldemichael K, Bernard N, Yakob B. *Gender difference in HIV status disclosure among HIV positive service users*. *East Afr J Public Health* 2009; 6: 248-255.
- 25.** Ojikutu BO, Pathak S, Srithanaviboonchai K, et al. *Community Cultural Norms, Stigma and Disclosure to Sexual Partners among Women Living with HIV in Thailand, Brazil and Zambia (HPTN 063)*. *PLoS ONE* 2016; 11: e0153600. doi:10.1371/journal.pone.0153600.
- 26.** Obiri-Yeboah D, Amoako-Sakyi D, Baidoo I, Adu-Oppong A, Rheinländer T. *The 'Fears' of Disclosing HIV Status to Sexual Partners: A Mixed Methods Study in a Counseling Setting in Ghana*. *AIDS Behav* 2016; 20: 126-136. doi:10.1007/s10461-015-1022-1
- 27.** Balestre E, Eholie SP, Lokussue A, et al. *Effect of age on immunological response in the first year of antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults in West Africa*. *AIDS* 2012; 26: 951-957. doi:10.1097/QAD.0b013e3283528ad4
- 28.** Guest G, Bunce A, Johnson L, Akumatey B, Adeokun L. *Fear, hope and social desirability bias among women at high risk for HIV in West Africa*. *J Fam Plann Reprod Heal Care* 2005; 33: 285-288. doi:10.1783/jfp.31.2.285

Progetto ArchiPrevaleat. Ecografia color-Doppler dei vasi epi-aortici in HIV. ArchiPrevaleat Project. Color-Doppler ultrasonography of the epi-aortic vessels in HIV.

Camilla Muccini,¹ Laura Galli,¹ Benedetto Maurizio Celesia,² Sergio Ferrara,³
Yara Salameh,⁴ Rosa Basile,⁵ Giovanni Di Filippo,⁶ Francesco Taccari,⁷
Alessandra Tartaglia,³ Antonella Castagna,¹ Paolo Maggi⁸

¹ Università Vita-Salute San Raffaele Milano

² Università di Catania ARNAS Garibaldi.

³ Università degli Studi di Foggia.

⁴ University of Balamand, Faculty of Medicine and Medical Sciences, Koura, Lebanon

⁵ Grande Ospedale Metropolitano Reggio Calabria Reggio Calabria

⁶ Università Federico II di Napoli

⁷ Università Cattolica del Sacro Cuore

⁸ Università della Campania, Luigi Vanvitelli

Corresponding Author:

Paolo Maggi

AORN S. Anna e
S. Sebastiano,
via F. Palasciano, 1
81100 Caserta, Italy

paolo.maggi@unicampania.it

Keywords:

HIV, cardiovascular risk,
intima-media thickness,
plaques, Color-Doppler
ultrasonography, carotid
vessels.

Conflicts of interest:

none
The project has been
partially funded by a Gilead
Sciences Medical Grant.

JHA 2021; 6(4): 66-73

DOI: 10.19198/JHA31523

Riassunto

Obiettivo di questo studio era la valutazione della prevalenza di ispessimento dell'intima-media ($>1.00-1.20$ mm) e di placche (>1.20 mm), in una cohorte di persone che vivono con HIV, e i fattori di rischio per queste condizioni.

Il Progetto è iniziato nel 2019 e coinvolge otto centri italiani. Le misurazioni della carotide erano eseguite da un medico appositamente preparato, che valutava i seguenti parametri: spessore medio-intimale delle carotidi comuni e interne, sia a sinistra che a destra. Sono state raccolte informazioni sui fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, la conta dei CD4+, i lipidi serici, la glicemia, e l'indice di massa corporea (BMI). L'associazione tra risultati patologici e potenziali fattori di rischio è stata valutata utilizzando la regressione logistica, con gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

Tra 1147 pazienti valutati, con età media di 50 anni, 347 (30.2%) avevano risultati patologici (15.8% placche e 14.5% IMT). Oltre ai fattori di rischio soliti, come età avanzata, sesso maschile, sovrappeso e dislipidemia, una conta dei CD4+ nadir < 200 celle/mm³ era associata con una prevalenza maggiore di placche (OR aggiustato 1.79, 95% CI 1.23-2.61). L'uso di INSTI era suggerito come associato con risultati patologici.

Questi dati mostrano che la percentuale complessiva di lesioni della carotide è ancora elevata. L'ecografia color-Doppler potrebbe ricoprire un ruolo chiave nell'identificare e quantificare le lesioni aterosclerotiche nelle persone che vivono con HIV, anche a uno stadio molto precoce, e dovrebbe venire inclusa nell'algoritmo di gestione delle comorbidità in questi pazienti.

Abstract

Objective of this study was to evaluate the prevalence of carotid intima-media thickness $>1.00-1.20$ mm and plaques in a cohort of persons living with HIV and risk factors for these conditions.

This project was initiated in 2019 and involves eight Italian Centers. Carotid measurements were performed by a trained physician, who evaluated the following parameters: intima-media thickness of both the right and left common and internal carotids. Information was collected on risk factors for cardiovascular disease, CD4+ cell counts, serum lipids, glycaemia, and body mass index (BMI). The associations between pathological findings and potential risk factors were evaluated by logistic regression, with odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI).

Among 1147 evaluated patients, aged 50 years on average, 347 (30.2%) had pathological findings (15.8% plaques and 14.5% IMT). Besides usual risk factors, such as older age, male sex, overweight and dyslipidemia, CD4+ cell nadir <200 cells/mL was associated with higher prevalence of plaques (adjusted OR 1.79, 95% CI 1.23-2.61). INSTI use was suggested as associated with pathological findings.

Our data show that the overall percentage of carotid impairments is still high. Color-Doppler ultrasonography could play a pivotal role in identifying and quantifying atherosclerotic lesions among persons living with HIV, even at a very premature stage, and should be included in the algorithms of comorbidity management of these patients.

Introduction

The natural history of HIV infection was deeply impacted by the introduction of effective antiretroviral (ARV) regimens, that led to a dramatic decrease in its mortality rate and a considerable increase in the life expectancy of Persons Living with HIV (PLWH). However, a higher risk of developing several co-morbidities, such as cardiovascular disease (CVD), is still present in these patients (1, 2). A well-validated research tool, widely used in clinical practice (3), is the measurement of the carotid intima-media thickness (IMT) with color-Doppler ultrasonography. Besides IMT, this technique allows the measurement of arterial diameter, presence of plaques, blood flow and velocity.

It is a non-invasive, sensitive, and highly reproducible technique aimed at identifying and quantifying atherosclerotic lesions, even at a very premature stage, besides assessing vascular anatomy and function.

Considering that this technique is currently common in the Italian HIV outpatient facilities, we generated a national cohort of color-Doppler ultrasonography (Archi-Prevaleat) to better evaluate the characteristics of vascular lesions in PLWH, based on a large amount of data. Archi-Prevaleat represent the continuation of PREVALEAT (PREmature Vascular LESions and Antiretroviral Therapy), an ongoing multicenter, longitudinal cohort involving several Italian centers since 1998, aimed at evaluating the cardiovascular (CV) risk in PLWH by means of color-Doppler ultrasonography (4). Over time, this project generated results on the association between lesions of the carotid vessels and type of ART and immune reconstitution (5-7).

The aim of the present study is to evaluate the prevalence of carotid IMT and plaques, separately, and the role of CV risk factors in this population. We included classic CV risk factors as well as those related to HIV infection: immunological variables and antiretroviral regimens.

Methods

This project started in 2019 and involves, currently, eight Italian Infectious Diseases Centers in which the ultrasonographic examination is performed by specifically trained physicians. During a Continuing Medical Education training program organized by the coordinating Center (Università della Campania, Luigi Vanvitelli), they were specifically trained

on the technique. Moreover, during annual follow up meetings comparison and standardization of the technique were performed, using images and filmed reports.

The data were collected at the first exam and at all the subsequent follow up examinations. IMT of both the right and left common and internal carotids were recorded: ultrasonography of the epi-aortic vessels was performed using a power color-Doppler instrument with 7.5 MHz probes. The characteristics of the intima, the pulsation index, the resistance index, the minimal speed, the peak speed, and the mean speed were evaluated. A minimum of three measurements was requested: on the common carotid artery, 1 cm before the carotid bifurcation and at the carotid bifurcation, and on the internal carotid, 1 cm after the carotid bifurcation and 2 cm after the carotid bifurcation.

An IMT >1.0 mm was considered pathological. A carotid was classified as affected by plaques if a localized thickening >1.2 mm was present and did not uniformly involve the whole left or right common carotid bifurcation with or without flow disturbance (8, 9). All relevant images were recorded and archived.

Data regarding risk factors for CVD (family history, smoking, active drug addiction, alcohol consumption) were collected at baseline, and re-evaluated every 12 months if susceptible of modification. Similarly, HIV viral load, CD4+ cell counts, serum total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), glycaemia, triglycerides, and body mass index (BMI) were recorded at annual controls.

Written informed consent was obtained from each patient and data were anonymously collected. The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and approved by the coordinating center Ethics Committee on research on humans.

The cohort data were recorded on an online platform (<http://www.archiprevaleat.com/>).

Statistical methods

Categorical and ordinal variables were described as frequency (%) and were compared between groups using the heterogeneity χ^2 test (or the Mantel-Hanszel χ^2 test as appropriate). Numerical variables were described as mean, and standard deviation (SD) if normally distributed, or median,

Table 1. Main characteristics of 1147 HIV-positive patients included in the baseline analysis, according to the presence of plaques.

	Normal N=800, 69.8%	IMT 1.01-1.20 N=166, 14.5%	Plaques N=181, 15.8%	P
Age (years), mean ± SD	50.0 ± 9.7	55.1 ± 9.1	58.2 ± 9.1	<0.0001
Male, n (%)	632 (79.0)	146 (88.0)	163 (90.1)	<0.0001
Risk for HIV acquisition, n (%)				
IDU	103 (12.9)	23 (13.9)	27 (14.9)	
Sexual	513 (64.1)	89 (53.6)	109 (60.2)	
Other	184 (23.0)	54 (32.5)	45 (24.9)	0.64
Smoking habits, n (%)				
Never	172 (21.5)	31 (18.7)	28 (15.5)	
Current	311 (38.9)	72 (43.4)	66 (36.5)	
Former	153 (19.1)	40 (24.1)	45 (24.9)	
Unknown	164 (20.5)	23 (13.9)	42 (23.2)	0.65
BMI (kg/m²), mean ± SD	24.6 ± 3.7	24.9 ± 3.9	25.6 ± 3.9	0.006
BMI class (kg/m²), n (%)				
<18.5	22 (2.8)	2 (1.2)	4 (2.2)	
18.5-25.0	411 (51.4)	81 (48.8)	73 (40.3)	
>25.0-30.0	234 (29.2)	49 (29.5)	68 (37.6)	
>30.0	55 (6.9)	14 (8.4)	21 (11.6)	0.001
missing	78 (9.8)	20 (12.0)	15 (8.3)	
Cardiovascular diseases, n (%)				
Hypertension	237 (29.6)	70 (42.2)	96 (53.0)	<0.0001
Diabetes	60 (7.5)	15 (9.0)	35 (19.3)	<0.0001
Ictus	8 (1.0)	2 (1.2)	5 (2.8)	0.08
Angina	3 (0.4)	0	5 (2.8)	0.003
IMA	10 (1.2)	6 (3.6)	6 (3.3)	0.02
PAD	3 (0.4)	1 (0.6)	3 (1.7)	0.06
HCV coinfection, n (%)	209 (26.1)	58 (34.9)	56 (30.9)	0.06
Systolic blood pressure (mm Hg), mean ± SD	125.2 ± 15.4	126.8 ± 15.8	130.1 ± 16.3	0.0009
Diastolic blood pressure (mm Hg), mean ± SD	79.2 ± 10.3	80.6 ± 10.8	78.8 ± 11.1	0.25
Cholesterol (mg/dL), mean ± SD	190 ± 41	187 ± 39	192 ± 41	0.57
HDL-C (mg/dL), mean ± SD	50 ± 17	46 ± 13	45 ± 19	0.004
LDL-C (mg/dL), mean ± SD	119 ± 37	119 ± 34	119 ± 36	0.99
Triglycerides (mg/dL), median (IQR)	120 (86-171)	113 (86-175)	157 (100-214)	<0.0001
Blood glucose[§] (mg/dL), mean ± SD	88 ± 12	89 ± 12	93 ± 17	<0.0001
AST (U/L), median (IQR)	24 (19-32)	24 (20-32)	27 (21-36)	0.02
ALT (U/L), median (IQR)	29 (22-43)	28 (22-42)	31 (23-45)	0.59
eGFR (mL/min), mean ± SD	95.9 ± 17.3	91.6 ± 17.1	91.3 ± 22.4	0.001
HIV infection duration (years),	13.9 ± 3.8	14.6 ± 2.9	14.5 ± 4.6	0.04
Nadir CD4 (cells/mL), median (IQR)	223 (127-229)	207 (100-323)	141 (90-272)	0.002
Current CD4 (cells/mL), median (IQR)	715 (522-919)	686 (486-936)	687 (498-904)	0.63
Current CD8 (cells/mL), * median (IQR)	888 (652-1190)	839 (597-1123)	895 (641-1212)	0.52
CD4/CD8 ratio, * median (IQR)	0.81 (0.54-1.16)	0.82 (0.53-1.09)	0.73 (0.46-1.15)	0.62
Naïve, n (%)	17 (2.1)	0	0	0.01
NRTI, n (%)				
Current use	673 (84.1)	134 (80.7)	151 (83.4)	0.60
Past use	601 (75.1)	126 (75.9)	125 (69.1)	0.14
PI, n (%)				
Current use	378 (47.2)	80 (48.2)	91 (50.3)	0.46
Past use	377 (47.1)	83 (50.0)	94 (51.9)	0.21
NNRTI, n (%)				
Current use	263 (32.9)	57 (34.3)	48 (26.5)	0.17
Past use	243 (30.4)	55 (33.1)	40 (22.1)	0.08
InSTI, n (%)				
Current use	166 (20.8)	39 (23.5)	56 (30.9)	0.004
Past use	132 (16.5)	35 (21.1)	33 (18.2)	0.35

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration; HCV: hepatitis C virus; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; InSTI: integrase strand transferase inhibitors; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol IQR: interquartile range; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor; SD: standards deviation

*N=770

[§] nondiabetic patients

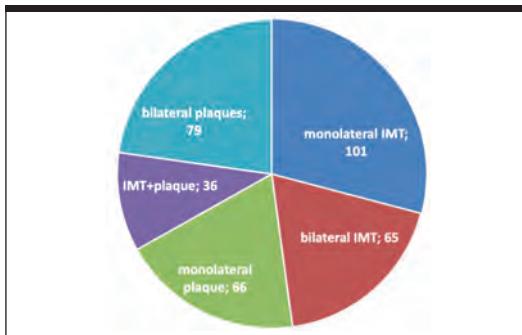


Figure 1. Pathological findings at left and right carotids

and interquartile range (IQR) if not normally distributed. Comparisons were performed using the analysis of variance, the Mann-Whitney test (or the Kruskal-Wallis test as appropriate), respectively. Odds ratios (ORs) and the corresponding 95% confidence intervals (CI) were used to evaluate the association between pathological IMT and plaques, and patients' characteristics and clinical variables. All variables that were significantly associated with pathological results at the univariate analysis were controlled in a model including sex and age. Variables still significantly associated with pathological IMT and plaques in this analysis were included in the final model. To avoid losing observations, classes were created for missing values of selected variables. All analyses were conducted with SAS for Windows 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

In 8 participating centers, we enrolled 1147 patients who underwent color-Doppler ultrasonography (82% males, mean age 52.1, SD 10.0 years). Prevalence of pathological IMT and plaques at the left carotid were 12.1% (n=139) and 12.5% (n=143) respectively, and at the right carotid 11.2% (n=129) and 10.1% (n=116) respectively. Overall, 14.5% (n=166) had only pathological IMT (right, left or both), and 15.8% (n=181) of patients had plaques (right, left or both) (**Figure 1**). The overall percentage of patients with carotid impairments (pathological IMT or plaques either in the right or left carotid) was 30.2% (n=347) while the remaining 69.8% (n=800) were normal.

Demographic and metabolic data, data regarding HIV infection and cardio-cerebral-vascular comorbidities according to pathological findings are summarized in **Table 1**.

We observed that, regarding demographics, carotid impairments were significantly related to age ($p<0.0001$), male sex ($p<0.0001$), and BMI ($p=0.006$ as a continuous variable and 0.04 in ca-

Table 2. Details of ARV treatment in 1147 HIV-positive patients included in the baseline analysis, according to the presence of plaques.

	Normal N=800, 69.8%	IMT 1.01-1.20 N=166, 14.5%	Plaques N=181, 15.8%	P
Current NRTI, n (%)				
Tenofovir	380 (47.5)	79 (47.6)	80 (44.2)	0.47
Abacavir	198 (24.7)	34 (20.5)	48 (26.5)	0.92
Lamivudine	294 (36.8)	55 (33.1)	71 (39.2)	0.76
Current PI, n (%)				
Atazanavir	175 (21.9)	35 (21.1)	42 (23.2)	0.78
Darunavir	169 (21.1)	41 (24.7)	38 (21.0)	0.79
Current NNRTI, n (%)				
Efavirenz	103 (12.9)	20 (12.0)	21 (11.6)	0.61
Current InSTI, n (%)				
Raltegravir	65 (8.1)	24 (14.5)	30 (16.6)	0.0002
Dolutegravir	72 (9.0)	11 (6.6)	19 (10.5)	0.78
Elvitegravir	29 (3.6)	4 (2.4)	7 (3.9)	0.92

tegories). Regarding comorbidities, individuals with pathological findings had more frequently hypertension ($p<0.0001$) and diabetes ($p<0.0001$), angina ($p=0.003$) and previous myocardial infarction ($p=0.02$). Systolic blood pressure was also significantly different among groups ($p=0.0009$), as well as HDL-C ($p=0.0004$), triglycerides ($p<0.0001$), blood glucose ($p<0.0001$), and eGFR ($p=0.001$). Hepatitis C virus (HCV) coinfection showed a borderline association ($p=0.06$).

Considering variables related to HIV infection, there was a significant relationship between the presence of IMT or plaques and HIV infection duration ($p=0.04$), CD4+ cell nadir ($p=0.002$) and current use of integrase inhibitors ($p=0.004$). Exploring details of current antiretroviral treatments, we found that the current use of raltegravir is significantly associated with pathological findings ($p=0.0002$, **Table 2**). On the contrary, all naïve patients had normal findings ($p=0.01$), although the sample had a very small size (17 patients).

Table 3 reported the sex- and age-adjusted ORs (aOR), with corresponding 95% CI.

As regards IMT, it was associated with age, adjusted for sex (OR by 1 year 1.06, 95% CI 1.04-1.07) and sex, adjusted for age (OR for female 0.58, 95% CI 0.35-0.96). HCV coinfection (OR 1.56, 95% CI 1.08-2.26) and current raltegravir use (OR 1.70, 95% CI 1.01-2.84) were significantly associated with increased risk of IMT between >1.00 and 1.20 mm.

As regards plaques, mutually adjusted ORs were significant for age (1.09, 95% CI 1.07-1.11) and sex (0.48, 95% CI 0.28-0.82). Higher BMI was asso-

Table 3. Age- and sex-adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence interval (95% CI).

	IMT 1.01-1.20			Plaques		
	n=166			N=181		
	OR	95% CI		OR	95% CI	
Age (by 1 year)	1.06	1.04	1.07	1.09	1.07	1.11
Female (ref. Male)	0.58	0.35	0.96	0.48	0.28	0.82
Smoking habits (ref. Never)						
Current	1.23	0.72	2.09	1.57	0.94	2.62
Former	1.31	0.82	2.10	1.57	0.90	2.74
BMI (by 1 kg/m²)	1.02	0.97	1.07	1.07	1.02	1.12
BMI class (ref. 18.6-25.0 kg/m²)						
<18.5	0.46	0.10	2.04	0.94	0.29	3.07
>25.0-30.0	1.02	0.68	1.52	1.63	1.10	2.41
>30.0	1.28	0.69	2.47	2.08	1.14	3.82
Hypertension	1.28	0.89	1.84	1.61	1.12	2.31
Diabetes	0.85	0.46	1.56	1.70	1.04	2.77
Angina	n.d.				3.50	0.73
IMA	2.16	0.75	6.18	1.74	0.50	5.09
HCV coinfection (ref. N)	1.56	1.08	2.26	1.32	0.91	1.93
HDL-C (ref. ≥40 (M) ≥50 (F) mg/dL)	1.27	0.86	1.88	2.11	1.44	3.10
Triglycerides (ref. <150 mg/dL)	0.98	0.68	1.42	2.17	1.51	3.19
Blood glucose (ref. <100 mg/dL)	0.69	0.40	1.18	0.83	0.49	1.41
Systolic blood pressure (by 5 mm Hg)	0.99	0.94	1.05	1.03	0.98	1.09
AST (by 2 U/L)	0.99	0.98	1.01	1.00	0.99	1.02
eGFR	0.99	0.94	1.06	1.05	1.00	1.11
HIV infection (by 5 years)	1.08	0.82	1.44	0.96	0.75	1.24
Nadir CD4 (ref. ≥ 200 cells/mm³)	1.23	0.87	1.74	1.99	1.40	2.84
Past NNRTI (ref. N)	1.05	0.73	1.51	0.59	0.40	0.89
Current INSTI use (ref. N)	1.16	0.77	1.74	1.68	1.15	2.47
Current raltegravir use (ref. N)	1.70	1.01	2.84	1.83	1.11	3.02
Bold: p<0.05						

Table 4. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence interval (95% CI)

	IMT 1.01-1.20			Plaques		
	n=166			N=181		
	OR	95% CI		OR	95% CI	
Age (by year)	1.06	1.03	1.08	1.09	1.07	1.11
Female (ref. Male)	0.55	0.32	0.93	0.55	0.31	0.97
BMI (ref. 18.6-25.0 kg/m²)						
≤18.5	0.47	0.10	2.14	1.13	0.34	3.74
>25.0-30.0	1.01	0.67	1.52	1.60	1.06	2.44
>30.0	1.31	0.67	2.57	1.84	0.98	3.47
Hypertension	1.23	0.84	1.81	1.32	0.89	1.94
Diabetes	0.72	0.38	1.37	1.26	0.73	2.17
HCV coinfection (ref. N)	1.42	0.97	2.07	1.26	0.84	1.89
HDL-C (ref. ≥40 (M) ≥50 (F) mg/dL)	1.19	0.79	1.80	1.76	1.16	2.67
Triglycerides (ref. <150 mg/dL)	0.92	0.62	1.36	1.65	1.11	2.45
Nadir CD4 (ref. ≥ 200 cells/mm³)	1.20	0.84	1.70	1.79	1.23	2.61
Past NNRTI (ref. N)	1.10	0.76	1.60	0.67	0.44	1.04
Current INSTI use	1.15	0.75	1.75	1.49	0.99	2.25
Current raltegravir use (ref. N)	1.62	0.96	2.76	1.56	0.90	2.69

All variables significantly associated with pathological IMT or Plaques at the age- and sex-adjusted analysis were included in the model. **Bold:** p<0.05

ciated with plaques both as a continuous variable (aOR 1.07 by 1 unit, 95% CI 1.02-1.12) and in categories (aOR 1.63, 95% CI 1.10-2.41 for BMI 25-30 and aOR 2.08, 95% CI 1.14-3.82 for BMI >30). Hypertension (aOR 1.61, 95% CI 1.12-2.31), diabetes (aOR 1.70, 95% CI 1.04-2.77), low HDL-C (aOR 2.11, 95% CI 1.44-3.10) and TGL>150 mg/dL (aOR 2.17, 95% CI 1.51-3.19) were also significantly associated with plaques.

Considering HIV infection related variables, having a nadir CD4 <200 cells/mm³ was associated with higher risk of plaques (aOR 1.99, 95% CI 1.40-2.84), past use of NNRTIs (aOR 0.59, 95% CI 0.40-0.89) and current use of raltegravir (aOR 1.83, 95% CI 1.11-3.02).

Thus, the final model included age, sex, BMI, hypertension, diabetes, HCV coinfection, HDL-C, triglycerides, nadir CD4, past NNRTI and, in turn, current INSTI and raltegravir use. In this model, age, sex, HDL-C, TGL and nadir CD4 maintained their association with a pathological IMT (**Table 4**). Current INSTI use was still indicating an increased risk but lost statistical significance.

Discussion

Previous studies showed that HIV-infected individuals are at higher risk of CVD than the general population (1-2). In HIV patients, since chronic inflammatory processes are activated, and atherosclerosis accelerates (7, 10, 11), cardiovascular disease is one of the most common non-AIDS events, with overall increased morbidity and mortality. Although the mechanisms involved remain elusive, proinflammatory cytokines (7), pro-angiogenic hematopoietic and endothelial progenitor cells (10), circulating CD40 ligand, and Dickkopf-1 (11) could be involved, suggesting that endothelial activation due to the chronic inflammation might be the key-stone of this phenomenon.

Carotid IMT and presence of plaque have been shown to predict cardiovascular events in large studies (12, 13). In the clinical practice, evaluation of the carotid artery by ultrasonography is a very useful, simple, and safe method to indirectly detect and prevent CVD. In asymptomatic patients, carotid IMT and plaque assessment were more likely to revise Framingham Risk Score (FRS) than Coronary Artery Calcium score (14), with implications for CVD screening in patients with low FRS (<10%). Common carotid blood flow (CBF) velocity was also

independently predictive of CVD, using color duplex ultrasound and Doppler spectral analysis (15). In preventive medicine, IMT measurement is especially important for subjects with an intermediate CV risk, i.e., for subjects with a 10-year risk of CV disease between 6% and 20%. (16).

Our data shows that the overall percentage of PLWH with carotid impairments, either IMT (14.5%) or plaques (15.8%), was still high. In fact, despite newer antiretroviral therapies have a lower impact on metabolism, leads to a better quality of life among PLWH, and increase their life expectancy, the proportion of subjects with carotid impairment did not show substantial decrease in the last decades, as compared with previous observations. We observed that 35.2% of patients had carotid lesions in 2000 (4) and 31.7% in 2004 (5). In 2017, in a prospective study on advanced naïve subjects, carotid lesions were observed in 38.7% of the patients, after one year of antiretroviral therapy (7). In all these studies, patients treated with some protease inhibitors showed a significantly higher percentage of lesions, consistent with data deriving from D: A: D cohort (17).

On the contrary, the present study suggests that carotid impairment was only related to current use of raltegravir. By analyzing separately IMT and plaques, the role of the current use of raltegravir emerged for both, although not significantly in the final model. This is consistent with recent evidence showing that integrase inhibitors can determine weight gain in PLWH (18, 19). Moreover, another study (20) described increase in waist circumference in patients on raltegravir, and a correlation between short-term weight gain and subsequent risk of cardiovascular disease has been evidenced in the D: A: D: cohort (21). It is possible that we only observed this correlation for raltegravir because the sample size of patients on elvitegravir or dolutegravir in our cohort is smaller, and dolutegravir approval is more recent than raltegravir. However, no suggestion of a correlation emerged from our analysis for INSTI other than raltegravir.

On our subjects, past use of NNRTI seemed associated with a lower risk of plaques. This finding was consistent with a body of evidence confirming the CV safety of this class of antiretrovirals (22-24).

It can be hypothesized that in PLWH the increased CV risk was due to the HIV-related inflammation, whereas the vascular damage is currently sustained

by the increase of the average age, and by the higher incidence of age-related comorbidities, despite the advent of new antiretrovirals, more effective in controlling the infection and the consequent inflammation, and with a lower metabolic impact. In the present study, traditional risk factors, such as older age, male sex, overweight, hypertension, high systolic blood pressure, high blood glucose, diabetes, previous myocardial infarction, low HDL-cholesterol, and high triglycerides, played a central role in carotid impairments. Variables related to HIV infection, such as HIV infection duration and CD4+ cell nadir, still exerted a role. On the contrary, we did not observe any role of CDC classification and CD4+ cell count, that were significantly related to epi-aortic impairments in previous studies (4,5). In the present study, no naïve patient had pathological measurements, although the number of such patients was very low.

By analyzing separately IMT and plaques, we found that both were significantly related to male sex and age, while HCV infection was associated only with IMT. BMI, hypertension, diabetes, HDL-c, triglyceri-

des, CD4+ cell nadir were only related to plaques. As expected, plaques provided us more information regarding the determinants of vascular damage, with respect to IMT that remains, nonetheless, a sensitive marker of an initial endothelial injury. The main strengths of the present study are the large number of patients involved, and the fact that the cohort involves centers from all the national territory. The major limitation is that it is a cross-sectional analysis of baseline data, so we can observe association but not infer any causality. In conclusion, in our experience, among PLWH, color-Doppler ultrasonography could play a pivotal role in identifying and quantifying atherosclerotic lesions, even at a very premature stage, and should be included in the algorithms of comorbidity management of these patients. A registry of echoic images from all the national territory represents an important source of data, allowing us to track the CV risk of PLWH, to evaluate if the role of risk factors, both traditional and related to HIV infection, modifies over time, to assess the impact of different antiretroviral regimens on CV risk. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1.** Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, Ciccalini 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.** Rao SG, Galaviz KI, Gay HC, Wei J, Armstrong WS, del Rio C, et al. Factors Associated with Excess Myocardial Infarction Risk in HIV-infected Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 81: 224-230.
- 3.** Schmidt-Trucksäss A, Grathwohl D, Schmid A, Boragk R, Upmeier C, Keul J, et al. Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1091-1097.
- 4.** Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14: 123-128.
- 5.** Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A on behalf of the PREVALEAT group. Color-doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004; 18: 1023-1028.
- 6.** Maggi P, Volpe A, Bellacosa C, Pastore G, Perilli F, Lillo A et al. The role of immune reconstitution in the onset of subclinical atheromasic lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 1; 52: 524-5.
- 7.** Maggi P, Bellacosa C, Leone A, Volpe A, Ricci ED, Ladisa N, et al. Cardiovascular risk in advanced naïve HIV-infected patients starting antiretroviral therapy: Comparison of three different regimens- PREVALEAT II cohort. *Atherosclerosis*. 2017; 263: 398-404.
- 8.** Nicolaides AN, Shifrin EG, Bradbury A, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G et al. Angiographic and duplex grading of internal carotid stenosis: can we overcome the confusion? *J Endovasc Surg* 1996; 3: 158-165.
- 9.** Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 851-856.
- 10.** Vecchiet J, Iachinoto MG, Capodimonti S, Nuzzolo ER, Falasca K, Martini M, et al. Effect of antiviral therapy on pro-angiogenic hematopoietic and endothelial progenitor cells in HIV-infected people. *Thromb Res*. 2013; 131: 238-43.
- 11.** Falasca K, Reale M, Di Nicola M, Ucciferri C, Zecca IA, Santilli F, et al. Circulating CD40 ligand, Dickkopf-1 and P-selectin in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2019; 20: 681-690.
- 12.** van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004; 109: 1089-1094.

- 13.** Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011; 365: 213–221.
- 14.** Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. *High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis.* *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23: 809–815.
- 15.** Chuang SY, Bai CH, Cheng HM, et al. Chen JR, Yeh WT, Hsu PF, et al. *Common carotid artery end-diastolic velocity is independently associated with future cardiovascular events.* *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 116–124.
- 16.** Smith Jr. SC, Amsterdam E, Balady GJ, Bonow RO, Fletcher GF, Froelicher V, et al. *Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: writing group II,* *Circulation* 2000; 101: E12-16.
- 17.** Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. *Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study.* *Lancet HIV.* 2018; 5: e291-e300.
- 18.** Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Alton KN, et al. *Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada.* *J Int AIDS Soc.* 2020; 23: e25484.
- 19.** Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, Brown TT, Cohen C, Das M, et al. *Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People with Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials.* *Clin Infect Dis.* 2021; 14: ciab444.
- 20.** Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. *Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race.* *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5: ofy201.
- 21.** Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, et al. *Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study.* *HIV Med.* 2016; 17: 255-68.
- 22.** Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al; DAD study group. *Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study.* *AIDS.* 2003; 17: 1179-93.
- 23.** Maggi P, Bellacosa C, Carito V, Perilli F, Lillo A, Volpe A, et al. *Cardiovascular risk factors in patients on long-term treatment with nevirapine- or efavirenz-based regimens.* *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 896-900.
- 24.** Lu WL, Lee YT, Sheu GT. *Metabolic Syndrome Prevalence and Cardiovascular Risk Assessment in HIV-Positive Men with and without Antiretroviral Therapy.* *Medicina (Kaunas).* 2021; 57: 578.

L'aumento di peso nei pazienti che vivono con inffezione da HIV: analisi retrospettiva di 10 anni di monitoraggio in una coorte di pazienti con sovrappeso o obesità.

Weight gain in people living with HIV infection:
a 10-year retrospective analysis of a cohort of overweight
and obese patients.

Claudia Bartalucci ¹, Sara Cavagnaro ¹, Sabrina Bianchi ¹, Antonio di Biagio ^{1,2},
Lucia Taramasso ²

¹ Clinica Malattie Infettive, DiSSal, Università degli Studi di Genova

² Clinica Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova

**Autore
per la corrispondenza:**

Lucia Taramasso

Clinica Malattie Infettive,
Ospedale Policlinico
San Martino IRCCS, Genova
Largo R. Benzi 10, 16132
Genova

taramasso.lucia@gmail.com

Keywords:

HIV, obesity, overweight,
BMI, weight gain,
comorbidities, metabolic
syndrome

Conflitto di interessi:
nessuno

JHA 2021; 6(4): 74-79

DOI: 10.19198/JHA31524

Riassunto

L'aumento dell'aspettativa di vita delle persone che vivono con l'HIV (PHIV) ha portato negli ultimi anni ad un aumento della prevalenza delle comorbidità metaboliche, in particolare sovrappeso e obesità, le cui cause sono attualmente oggetto di ricerca. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'aumento di peso annuale di PHIV sovrappeso e obesi e quali fattori clinici e terapeutici sono associati a un maggiore aumento di peso.

Studio di coorte retrospettivo condotto nel periodo marzo 2011-marzo 2021, che ha incluso PHIV con BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) o $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesi). L'associazione tra aumento di peso annuale e variabili cliniche e farmacologiche è stata testata con un modello di regressione lineare.

Sono stati inclusi nello studio 164 PHIV di cui il 73% maschi. L'età mediana al momento dell'arruolamento era di 53.5 (± 10.34) anni, BMI 29.7 (± 4.35) kg/m^2 con il 34% di PHIV obesi e il 66% di PHIV in sovrappeso nella coorte. Il 96% dei partecipanti allo studio aveva un HIV-RNA <50 copie/ml, con linfociti T CD4+ medi di 640 (q_1 457.5 q_3 914.5) cellule/ mm^3 . L'84,5% dei PHIV ha avuto un aumento di peso durante i 10 anni di osservazione, con un incremento ponderale medio di 1.30 (± 1.70) kg/anno di osservazione: +0.91 (± 1.20) kg/anno nei PHIV sovrappeso e +2.05 (± 2.21) kg/anno nel PHIV obesi. All'analisi univariata, un maggiore aumento di peso è stato associato a una carica virale più elevata (copie/anno) (VCY, $\beta+0.30$, 95%CI $+0.12$; $+0.36$, $p<0.001$), mentre una correlazione inversa è stata riscontrata con l'esposizione cumulativa agli inibitori della proteasi (IP, $\beta-0.15$, 95%CI -0.08 ; 0.00 , $p=0.08$), agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI, $\beta-0.18$, 95%CI 0.011 ; -0.001 , $p=0.021$), con l'età avanzata ($\beta-0.23$, 95%CI -0.07 ; -0.01 , $p=0.003$) e gli anni totali di infezione da HIV ($\beta-0.31$, 95%CI -0.08 ; -0.03 , $p<0.001$). Dopo l'aggiustamento per i principali fattori confondenti, gli anni di infezione da HIV sono rimasti l'unico fattore signifi-

Abstract

The increase in life expectancy of people living with HIV (PHIV) has led to an increase in the prevalence of metabolic comorbidities in recent years, in particular overweight and obesity, the causes of which are currently being researched. The aim of this study is to evaluate the annual weight gain of overweight and obese PHIV, and which clinical and therapeutic factors are associated with greater weight gain. Retrospective cohort study conducted in the period March 2011-March 2021, including PHIV with BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (overweight) or $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obese). The association among annual weight gain and clinical and pharmacological variables was tested with a linear regression model. One hundred and sixty-four PHIV, 73% male, were included in the study. Median age at the time of enrollment was 53.5 (± 10.34) years, BMI 29.7 (± 4.35) kg/m^2 with 34% of obese PHIV and 66% of overweight PHIV in the cohort. Almost all (96%) had HIV-RNA <50 copies/mL, with mean CD4+ T lymphocytes 640 ($q_{1457.50}$ - $q_{3914.50}$) cells/ mm^3 . Weight gain was found in 84.5% PHIV. The average weight gain was 1.30 kg/year (± 1.70); +0.91 (± 1.20) kg/year in overweight and +2.05 (± 2.21) kg/year in obese PHIV. At the univariate analysis, a greater weight increase was associated to higher HIV viremia copy/years (VCY, $\beta+0.30$, 95%CI $+0.12$; $+0.36$, $p<0.001$), while an inverse correlation was found with the cumulative exposure to protease inhibitors (PI, $\beta-0.15$, 95%CI -0.08 ; 0.00 , $p=0.08$) or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI, $\beta-0.18$, 95%CI -0.011 ; -0.001 , $p=0.021$), older age ($\beta-0.23$, 95%CI -0.07 ; -0.01 , $p=0.003$) and total years of HIV infection ($\beta-0.31$, 95%CI -0.08 ; -0.03 , $p<0.001$). No correlation was found between cumulative or current exposure to integrase inhibitors (INI) and weight change during the study period. After adjusting for the main confounders, the years of HIV infection remained the only factor significantly correlated

cativamente correlato all'andamento del peso nel corso degli anni, ($\beta=0.32$, 95%CI-0.08;-0.03, $p<0.001$) con una correlazione inversamente proporzionale tra anni di infezione e aumento di peso.

In conclusione, tra i PHIV in sovrappeso e obesi, l'84,5% ha aumentato il proprio peso in un follow-up di 10 anni. L'entità dell'aumento di peso era inversamente proporzionale agli anni di infezione da HIV. I nostri risultati mostrano un aumento maggiore del peso globale subito dopo la diagnosi di infezione da HIV, coerentemente con un fenomeno del *ritorno alla salute*, e un aumento più lento ma continuo negli anni successivi, durante un follow-up di 10 anni, indipendentemente dal tempo cumulativo trascorso sui farmaci PI, NNRTI e INI.

to the weight trend over the years, ($\beta = 0.32$, 95%CI -0.08;-0.03, $p<0.001$) with an inverse correlation between years of infection and weight gain.

In conclusion, among overweight and obese PHIV, 84.5% increased their weight over a 10-year follow up. The extent of weight increase was inversely proportional to the years of HIV infection. Our findings suggest a steeper increase of global weight soon after the diagnosis of HIV infection, consistently with a "return to health" phenomenon, and a slower but continue increase over the next years, during a prolonged follow up of 10 years, independently by the cumulative time spent on PI, NNRTI and INI drugs.

Introduzione

I cambiamenti del peso corporeo hanno un importante ruolo nella valutazione dello stato di salute generale delle persone che vivono con infezione da HIV (PHIV). Il deperimento organico ha storicamente rappresentato una caratteristica identificativa dell'infezione, originariamente chiamata *slim disease*. Nel 1987 il *Centers for Disease Control and Prevention* ha raggruppato sotto il nome di *Wasting Syndrome HIV-associata* un insieme di sintomi di deperimento, non spiegato da altre cause, che si osservava frequentemente tra i soggetti con infezione da HIV prima dell'avvento della terapia antiretrovirale. Per definire questa sindrome si doveva riscontrare una perdita involontaria maggiore del 10% del proprio peso corporeo accompagnata dalla presenza da più di 30 giorni di diarrea cronica, astenia o febbre (1).

All'interno di questa cornice storica, l'aumento di peso era stato identificato come un importante fattore prognostico positivo, associato a un aumento della sopravvivenza e ad una ridotta incidenza di complicanze AIDS correlate (2).

In epoca recente, l'aumento di prevalenza di comorbosità metaboliche nei PHIV, ha portato a un crescente interesse nei confronti del fenomeno dell'aumento di peso, ed in particolare ci si è chiesti se tale fenomeno potesse rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, analogamente a quanto osservato nella popolazione generale nei pazienti sovrappeso ed obesi (3).

Molteplici fattori sono stati associati all'aumento di peso in corso di infezione da HIV: tra i fattori HIV-relati una conta di CD4 <200/mm³ e una carica virale con HIV-RNA > 100.000 copie/ml; tra i fattori legati all'ospite l'età <50 anni e la presenza di basso indice

di massa corporea al momento della diagnosi (2, 4). Inoltre, è stato documentato un maggiore aumento di peso nel sesso femminile e nell'etnia afroamericana (4).

Il ruolo della terapia antiretrovirale nelle modifiche del peso corporeo non è stato ancora completamente chiarito; tuttavia, i farmaci antiretroviral hanno mostrato un diverso impatto sul peso corporeo a parità di tassi paragonabili di soppressione viologica (9) con aumento ponderale maggiore rispetto all'atteso, soprattutto associato ai farmaci inibitori dell'integrasi (INSTI) ed all'utilizzo di tenovovir alafenamide (TAF) (5-7). L'incremento di peso sembra inoltre differente sulla base della pregressa esposizione a farmaci antiretrovirali: nei PHIV con HIV-RNA <50 copie/ml che iniziano un nuovo regime ART contenente INSTI o TAF, l'incremento di peso atteso è più modesto rispetto ai PHIV ART-naïve, con dati non sempre univoci, con alcuni studi che non confermano un particolare ruolo di dolutegravir (DTG) nell'aumento di peso nello switch (8-10). Per quanto riguarda gli altri inibitori dell'integrasi approvati e già in uso per il trattamento dell'infezione da HIV, bictegravir (BIC), elvitegravir (EVG) e raltegravir (RAL), i dati sono meno conclusivi. Dai dati disponibili ad oggi, BIC sembrerebbe associato ad un incremento ponderale simile a quello riscontrato in corso di trattamento con DTG (4), mentre l'esposizione a EVG e RAL sembrerebbe meno strettamente associata ad un effetto di incremento ponderale (11). Per quanto riguarda invece la classe degli inibitori delle proteasi (IP), anche questi sono stati associati in passato a un incremento di peso, più significativo nel paziente naïve che non nel paziente experienced e maggiormente evidente rispetto a quello osservato in corso di

trattamento con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (2). Infine, i farmaci NNRTI vengono considerati generalmente una classe con effetto neutrale o comunque ridotto sull'aumento di peso (2,6,7). Per quanto riguarda il ruolo degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa è stato evidenziato come sia abacavir che tenofovir disoproxil fumarato (TDF) siano associati a maggior incremento ponderale rispetto a zidovudina in prima linea, ma inferiore rispetto a TAF (4).

Gli studi fino ad oggi condotti hanno analizzato i dati sull'aumento di peso nei PHIV all'interno di una popolazione eterogenea di pazienti selezionati sulla base dell'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI).

L'obiettivo del nostro studio è quello di caratterizzare la popolazione di PHIV con diagnosi di sovrappeso e obesità e documentare i cambiamenti di peso corporeo, cercando una correlazione tra i fattori clinici e terapeutici associati a un maggiore incremento ponderale.

Materiali e Metodi

Studio retrospettivo di coorte, condotto presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, che analizza l'aumento di peso corporeo correlato alla terapia antiretrovirale in una coorte di PHIV sovrappeso o obesi.

In questo studio sono stati arruolati tra Marzo 2011 e Marzo 2021 i pazienti con BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) oppure $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesi). I dati clinici dei pazienti sono stati raccolti per il periodo marzo 2011-marzo 2021, con la raccolta del peso annuo per i 10 anni di osservazione. In caso di più di un valore di peso disponibile per l'anno di osservazione è stata riportata la media dei valori disponibili.

Obiettivo dello studio

Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare l'incremento ponderale annuo in una coorte di persone che vivono con HIV con diagnosi di sovrappeso o di obesità.

Obiettivi secondari dello studio sono stati quelli di cercare correlazioni tra l'incremento ponderale annuo con fattori demografici, l'esposizione alle diverse classi di farmaci antiretrovirali e gli anni di esposizione al farmaco, i fattori viro-immunologici, gli stili di vita e le comorbosità nella popolazione totale dello studio e nei due sottogruppi di pazienti sovrappeso ed obesi; il confronto della prevalenza

di comorbosità e delle abitudini di vita nelle PHIV sovrappeso e obesi.

Analisi Statistica

Gli obiettivi primari, ovvero la variazione ponderale annua della nostra coorte e la variazione del BMI/anno, sono state espresse rispettivamente come incremento medio di kg/anno e incremento medio $\text{kg/m}^2/\text{anno}$. I valori continui sono stati riportati come valori medi (\pm deviazione standard) o valori mediani (range interquartile, q_1-q_3). Per confrontare le variabili con distribuzione normale è stato utilizzato il test T di Student per campioni indipendenti, mentre per le variabili con distribuzione non-normale è stato utilizzato il test non parametrico per campioni indipendenti. Le variabili di frequenza sono state confrontate con il test del Chi quadrato o il test di Fisher, come appropriato. L'associazione tra aumento di peso e variabili farmacologiche e demografiche è stata studiata con un modello di regressione lineare, l'analisi multivariata è stata effettuata con la regressione lineare tramite una procedura stepwise.

Risultati

Sono stati inclusi 164 pazienti nello studio, di cui il 73% maschi, con età mediana al momento dell'arruolamento di 53.5 (± 10.34) anni, BMI medio di 29.7 (\pm Deviazione standard, DS, 4.35). Fra essi, 55 (34%) erano obesi e 106 (66%) sovrappeso. La maggior parte dei pazienti (96%) aveva un HIV-RNA <50 copie/ml al momento dell'arruolamento nello studio, mentre la conta di linfociti T CD4+ media era di 640 ($q1457.50-q3914.50$) cellule/ mm^3 . Le comorbilità e le abitudini di vita della popolazione studiata sono mostrate in **Tabella 1**.

In 136 dei soggetti in studio (84.5%) si è riscontrato un incremento ponderale, con aumento di peso medio di 1.30 kg/anno (sovrappeso +0.91 kg/anno, obesi +2.05 kg/anno), con un aumento di peso annuo significativamente maggiore nella popolazione di obesi ($p<0.001$). Si è osservato che esiste una correlazione inversa statisticamente significativa tra l'aumento di peso/annuo e l'età al basale ($p<0.003$). Suddividendo la popolazione in due gruppi, soggetti sopra e sotto l'età media, si è evidenziato come l'aumento di peso/annuo sia stato maggiore nel gruppo di soggetti più giovani, con aumento di peso/anno di 1.69 (DS \pm 1.57) vs. 0.98 kg/anno (DS \pm 1.75) dei soggetti di età superiore alla

Tabella 1. Prevalenza di comorbidità, fumo di sigaretta e consumo alcolico nei pazienti sovrappeso ed obesi inclusi nello studio.

	NO: n (%)	SI: n (%)	EX: n (%)
Fumo di sigaretta	58 (36.02%)	58 (36.02%)	45 (27.97%)
Abuso di alcool	103 (63.98%)	48 (29.81%)	10 (6.21%)
Uso di sostanze endovenosa	133 (82.61%)	2 (1.24%)	26 (16.15%)
Diabete	135 (83.85%)	26 (16.15%)	-
Ipertensione	75 (47.20%)	86 (52.80%)	-
Sindrome metabolica	127 (73.91%)	34 (26.09%)	-
Steatosi epatica	111 (68.75%)	50 (31.25%)	-
Lipodistrofia	155 (96.27%)	6 (3.73%)	-
Ictus	155 (96.27%)	6 (3.73%)	-
IMA	151 (93.79%)	10 (6.21%)	-
Terapia psichiatrica	144 (89.44%)	17 (10.56%)	-

IMA = infarto miocardico acuto.

Discussion

I risultati del nostro studio rivestono particolare importanza in quanto focalizzati sulla popolazione di PHIV sovrappeso o obesi, considerati a maggiore rischio di problematiche cardiovascolari quando confrontati con le persone normopeso (12).

Tabella 2. Fattori associate alla variazione di peso annua in analisi univariata e multivariata nella popolazione dello studio.

	Univariata			Multivariata		
	β	95%CI	P value	β	95%CI	P value
Età (anni)	-0.23	-0.07; -0.01	0.003			
Copy Years Viremia (log10 copie/mL)	+0.30	+0.12; +0.36	<0.001	+0.17	-0.01; 0.29	0.071
Zenit HIV-RNA (log10 copie/mL)	+0.15	-0.005; +0.03	0.056			
Incremento annuo della conta di linfociti T CD4+	+0.14	0.00; +0.01	0.072			
Nadir dei linfociti T CD4+	-0.05	-0.002; +0.001	0.522			
Anni dalla diagnosi di infezione da HIV	-0.33	-0.08; -0.03	<0.001	-0.32	-0.08; -0.03	<0.001
Mesi di NNRTI	-0.19	-0.01; -0.001	0.019			
Mesi di IP	-0.16	-0.01; 0.00	0.049			
Mesi diINI	+0.03	-0.01; +0.01	0.708			
Mesi di TDF	-0.18	-0.01; +0.001	0.022			
Mesi di TAF	+0.03	-0.051; +0.08	0.679			
Mesi di ABC	-0.08	-0.01; +0.003	0.277			
Mesi di XTC	-0.21	-0.01; -0.001	0.008			
Colesterolo Totale	+0.05	-0.01; +0.01	0.53			
Colesterolo HDL	-0.003	-0.02; +0.020	0.97			
Colesterolo LDL	+0.02	-0.01; +0.01	0.77			
Trigliceridi	+0.08	-0.002; +0.01	0.30			
Glicemia	-0.007	-0.01; +0.01	0.93			

Nadir CD4+ = valore più basso di cellule CD4+ rilevato durante il follow-up, Log Zenit HIV-RNA = Log del valore più alto di HIV-RNA raggiunto durante il follow-up, anni di HIV = anni dalla diagnosi di infezione da HIV, 95%CI= intervallo di confidenza al 95%. INSTI = inibitori delle integrasi, IP= inibitori della proteasi, NNRTI = inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa, TDF = tenofovir disoproxil fumarato, TAF = tenofovir alafenamide fumarato, ABC = abacavir, XTC = lamivudina/emtricitabina

La comprensione dei fattori che correlano in questa precipua popolazione con un incremento ponderale è quindi alla base dello studio di una efficace strategia di gestione del rischio cardio-metabolico a lungo termine, unitamente allo studio delle comorbidità della popolazione (13).

Nel nostro studio, gli anni cumulativi di infezione da HIV sono risultati l'unico fattore correlato significativamente con l'aumento di peso durante il follow up. All'aumentare degli anni intercorsi dalla diagnosi di HIV, si riduceva l'incremento ponderale registrato nei partecipanti allo studio, che viceversa, erano più soggetti ad aumentare di peso nei primi anni successivi alla diagnosi. Solo il tempo intercorso dall'infezione da HIV, e non l'età anagrafica, manteneva una correlazione dopo aggiustamento dell'analisi multivariata per i fattori confondenti considerati nello studio. La possibile interpretazione di questo risultato potrebbe essere spiegata dal rapido ritorno al benessere correlato all'avvio della terapia. Infatti, come riportato anche in letteratura (11), nei pazienti *naïve* alla ART il rapido calo della carica virale si associa a un aumento di peso, più evidente in coloro che avviano la terapia con bassi CD4 e con più basso BMI. Nessuno degli ulteriori fattori demografici, biochimici e farmacologici considerati nel presente studio ha rivelato una associazione con l'aumento di peso negli anni. In particolare, in un considerevole periodo di osservazione di 10 anni, l'esposizione cumulativa a INSTI, PI e NNRTI non è risultata associata all'entità della variazione di peso descritta nello studio. Dall'altro lato, la viremia *copy-years*, un parametro che indica il *viral burden* globale a cui è stato esposto il paziente negli anni, ha mostrato una tendenza verso una possibile associazione con l'aumento di peso, seppur non raggiungendo la significatività statistica all'analisi multivariata. Questo risultato sottolinea che chi ha avuto una esposizio-

ne a una più alta carica viremica tende a incrementare maggiormente il proprio peso corporeo dopo soppressione virologica, confermando il ruolo della carica virale al momento dell'avvio della terapia come fattore correlato all'aumento di peso (14). Non sono stati invece confermati fattori correlati al sesso, differentemente da quanto atteso (4), tuttavia la scarsa rappresentazione del sesso femminile nello studio potrebbe avere limitato la possibilità di identificare differenze significative in tale senso. Non è stata inoltre osservata una correlazione fra incremento ponderale e comorbidità metaboliche, così come non si è notata nessuna differenza di prevalenza delle comorbidità considerate nello studio (diabete mellito, ipertensione, sindrome metabolica, infarto del miocardio, ictus, steatosi epatica, patologie psichiatriche) tra il gruppo di persone con HIV sovrappeso e obese, con il limite tuttavia della bassa prevalenza di eventi nella popolazione in studio.

I limiti del presente studio sono sicuramente costituiti dalla ridotta dimensione campionaria, dal disegno retrospettivo dello studio e dalla mancanza di dati sulle abitudini alimentari e sull'attività fisica svolta dai pazienti coinvolti nella ricerca. Nonostante questi limiti, lo studio ha evidenziato come nelle persone che vivono con infezione da HIV e diagnosi di sovrappeso o obesità, l'aumento di peso che si osserva negli anni sia inversamente proporzionale al tempo intercorso dalla diagnosi di infezione da HIV, suggerendo un più rapido incremento subito dopo la diagnosi, all'avvio della terapia antiretrovirale di prima linea. L'incremento ponderale successivo si è rivelato nella nostra coorte più lento, ma tuttavia continuo e non condizionato dal tempo cumulativo di terapia con le diverse classi di farmaci antiretrovirali considerate nello studio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Calza L, Colangeli V, Borderi M, Bon I, Borioni A, Volpatto F, et al. *Weight gain in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients starting a regimen including an integrase strand transfer inhibitor or darunavir/ritonavir*. Infection 2020; 48:213–221.
2. L T, al. et. *Aumento del peso nelle persone che vivono con infezione da HIV: ritorno al benessere o effetto indesiderato della terapia antiretrovirale?* JHA - Journal of HIV and Ageing 2020; 5:3–10.
3. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*. The Lancet 2016; 388:776–786.
4. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020; 71:1379–1389.

5. Shah S, Hindley L, Hill A. Are New Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain? *Drugs* 2021; 81:299–315.
6. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *New England Journal of Medicine* 2019; 381:803–815.
7. Group TNA 12313 S. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *New England Journal of Medicine* 2019; 381:816–826.
8. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, Passerini S, Madeddu G, et al. Weight gain: A possible side effect of all antiretrovirals. *Open Forum Infectious Diseases* 2017; 4:1–3.
9. Burns JE, Stirrup OT, Dunn D, Runcie-Unger I, Milinkovic A, Candfield S, et al. No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV. *AIDS* 2020; 34:109–114.
10. Guaraldi G, Calza S, Milic J, Calcagno A, Focà E, Rota M, et al. Dolutegravir is not associated with weight gain in antiretroviral therapy experienced geriatric patients living with HIV. *AIDS* 2021; 35:939–945.
11. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgan T, Raffanti SP, et al. Greater Weight Gain in Treatment-naïve Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 70:1267–1274.
12. Global BMI Mortality Collaboration null, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388:776–786.
13. EACS European Aids Clinical Society. Guidelines. Version 11.0. October 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
14. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2019; :ciz999.

Gestione clinica della malaria nel paziente HIV positivo.

Clinical management of malaria in HIV positive patients.

Francesca Iannuzzi¹, Luca Bisi¹, Paolo Bonfanti^{1,2}

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

² Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Autore per la corrispondenza:

Francesca Iannuzzi

Struttura Complessa di Malattie Infettive
ASST di Monza, Ospedale San Gerardo
Via Pergolesi 33, Monza

f.iannuzzi@asst-monza.it

Keywords:

Malaria; HIV, Interazioni farmacologiche

Conflitto di interessi:
nessuno

JHA 2021; 6(4): 80-85

DOI: 10.19198/JHA31525

Riassunto

Vi è un'estesa sovrapposizione geografica tra malaria e infezione da HIV nell'Africa Sub-Sahariana e, in minor misura, nel Sud-Est Asiatico. In Europa e Nord America i casi di malaria nei pazienti HIV positivi sono limitati ai viaggiatori in aree malariche senza idonea profilassi.

La co-infezione malaria-HIV (CMH) comporta un aumento della viremia e una riduzione del numero dei linfociti CD4+, l'incremento della parassitemia e della frequenza di gametocitemia persistente, più frequenti complicanze da malaria grave e mortalità più elevata. La CMH in gravidanza aumenta il rischio di complicanze perinatali (parto pre-termine, aumentata mortalità neonatale, anemia grave).

Nella scelta del trattamento antimalarico è necessario tenere in considerazione le numerose interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale. In generale gli inhibitori delle proteasi e gli NNRTI sono i farmaci con il maggior numero di interazioni farmacologiche con le terapie di combinazione a base di derivati dell'artemisinina. L'allungamento del tratto QT è l'evento avverso più frequente e che richiede un monitoraggio ECG più attento nei pazienti in trattamento antiretrovirale.

Il paziente con infezione da HIV necessita pertanto un attento monitoraggio degli effetti collaterali in corso di terapia e rivalutazione nelle settimane successive per assicurarsi l'efficacia del trattamento antimalarico.

Abstract

There is extensive geographical overlap between malaria and HIV infection in Sub-Saharan Africa and, to a lesser extent, Southeast Asia. In Europe and North America, malaria cases in HIV-positive patients are limited to travellers in malarial areas without appropriate prophylaxis.

Malaria-HIV co-infection (MHC) results in increased viremia and reduced CD4+ counts, increased parasitaemia and frequency of persistent gametocytaemia, more frequent severe malaria complications and higher mortality. MHC in pregnancy increases the risk of perinatal complications (pre-term delivery, increased neonatal mortality, severe anaemia).

Numerous drug interactions with antiretroviral therapy must be considered when choosing antimalarial treatment. In general, protease inhibitors and NNRTIs are the antiretrovirals with the highest number of drug interactions with artemisinin-based combination therapies. QT prolongation is the most frequent adverse event, requiring closer ECG monitoring in patients on antiretroviral therapy.

MHC patients therefore need careful monitoring of side effects during therapy and closer follow-up to ensure successful antimalarial treatment.

Background

Nel 2019, secondo l'ultimo World Malaria Report della WHO (1), si sono registrati 228 milioni di casi di malaria, gravati da 405.000 morti. Il 93% dei casi di malaria e il 94% delle morti si è registrata in Africa, in particolare nella regione Sub-Sahariana, ove la WHO stima vi siano circa 25,4 milioni di persone affette da HIV (2). Entrambe le patologie colpiscono la parte più povera della popolazione, resa vulnerabile dalla mancanza di accesso ai servizi e alle informazioni sanitarie.

In Europa e Nord America i casi di malaria nei pazienti HIV positivi sono limitati ai viaggiatori in aree malariche, per ricongiungimento con i familiari o per turismo, senza idonea profilassi.

I bambini e le donne gravide sono a maggior rischio di morbilità e morte da malaria e le donne in età fertile rappresentano in Africa sub-sahariana il gruppo più a rischio di contrarre l'infezione da HIV. Si stima che ogni anno circa un milione di gravidanze in Africa sub-sahariana siano complicate dalla co-infezione malaria-HIV (3). La co-infezione in gra-

vidanza espone al rischio di basso peso alla nascita, parto pretermine, più elevata mortalità neonatale, infezione malarica placentare, anemia severa e aumentato rischio di trasmissione verticale di HIV (4). Vi sono numerose aspetti patogenetici e clinici che legano l'infezione da malaria e la malattia da HIV:

- La malaria nei soggetti HIV-positivi determina un incremento della viremia e una riduzione della conta dei linfociti CD4+, inducendo potenzialmente a un peggioramento della salute del singolo e incrementando la possibilità di trasmissione di HIV nella popolazione (5).
- I soggetti HIV-positivi con malaria hanno parassitemie più elevate rispetto ai soggetti senza infezione da HIV (6).
- i soggetti HIV positivi con malaria asintomatica albergano più frequentemente gametociti di plasmadio rispetto agli HIV negativi, rappresentando quindi una fonte di trasmissione di malaria nelle regioni endemiche (7).
- Nella co-infezione malaria/HIV si osservano più frequentemente, rispetto alla popolazione siero-negativa, le complicanze dell'infezione malarica: anemia grave (nel 25% dei casi), malaria cerebrale (nel 14,4% dei casi), coma, convulsioni e insufficienza renale acuta (6).
- Vi è una relazione tra la gravità dell'immunosoppressione e la gravità della malaria. Il rischio di avere una malaria grave è sei volte più alto nei pazienti con conta di CD4+ inferiore a 200/ml rispetto ai pazienti con più di 500/ml (8).
- I pazienti HIV positivi sono più soggetti alla recrudescenza della malaria (9).
- La mortalità da malaria grave nei pazienti co-infetti è più elevata rispetto ai pazienti senza l'infezione da HIV (10) (11).

Gestione del paziente HIV positivo con malaria

Nel luglio 2021 la WHO ha pubblicato le nuove linee guida per la gestione della malaria (12) senza franche modifiche rispetto alle indicazioni del 2015 per i pazienti con infezione da HIV. Vi sono infatti studi limitati su come l'infezione da HIV modifichi la risposta terapeutica al trattamento con i derivati dell'artemisinina (ACT, artemisinin-based combination therapy). Alcuni studi hanno suggerito che l'immunosoppressione stessa da HIV sia responsabile di una risposta inadeguata ai trattamenti antimalarici (13), ma al momento non vi sono evidenze

sufficienti per modificare le indicazioni al trattamento o i dosaggi dei farmaci.

Le indicazioni della WHO hanno pertanto il livello di evidenza di "Good practice statement":

- nei soggetti con HIV/AIDS e malaria non complicata evitare la somministrazione di artesunate + sulfadoxina/pirimetamina se contemporaneamente sono in trattamento profilattico con cotrimoxazolo
- evitare la somministrazione di artesunate+ amiodaquina nei pazienti in trattamento con efavirenz o zidovudina.

La somministrazione contemporanea di sulfadoxina/pirimetamina e cotrimoxazolo è gravata da effetti da tossicità da sulfamidici.

Gli effetti collaterali del trattamento con artesunate e amodiaquina, che includono neutropenia, malessere e anoressia sono risultati più frequenti nei pazienti che assumono terapia antiretrovirale. Amiodaquina ed efavirenz sono associati a importante incremento delle transaminasi, mentre l'associazione con zidovudina incrementa il rischio di tossicità midollare.

Poiché i pazienti HIV-positivi sono più a rischio di complicanze e malaria grave, WHO consiglia, nel caso in cui si sospetti la malaria e non vi sia la possibilità di diagnosi microbiologica, di iniziare un trattamento antimalarico empirico.

I pazienti con coinfezione HIV e TB in trattamento con rifampicina sono esposti a una diminuzione della dose di artemeter, diidroartemisinina e lumefantrina rispettivamente di nove, sei e tre volte. Inoltre, la concomitante somministrazione di rifampicina e chinino è associata a una significativa riduzione dell'esposizione al chinino e un tasso di recrudescenza aumentato di cinque volte. Similmente la somministrazione contemporanea di rifampicina e meflochina riduce di tre volte l'esposizione alla meflochina. Tuttavia, WHO ritiene che non vi siano sufficienti evidenze per incrementare il dosaggio pro chilo di questi farmaci. I pazienti rimangono quindi a maggior rischio di recrudescenza dell'infezione malarica e devono essere attentamente monitorati.

Le linee guida EACS per la gestione dell'infezione da HIV pubblicate nell'ottobre 2021 (14) non pongono indicazioni specifiche per la gestione della malaria in HIV, ma riassumono le interazioni farmacologiche tra HAART e trattamenti antimalarici da tenere in considerazione.

Tavella 1. Interazioni tra i principali antiretrovirali e i trattamenti antimalarici. Fonte dei dati www.hiv-druginteractions.org

	Artemisinina	Lumefantrina	Amodiaquina	Meflochina	Piperachina	Sulfadoxina/ Pirimetamina	Atovaquone	Proguanil	Chinino	Primachina	Clorochina	Doxiciclina
Abacavir												
Atazanavir/ritonavir	↑	↑ a	↑	↑ a	↑ a		↓	↓ d	↑ a	= a	↑ a	
Atazanavir/cobicistat	↑	↑ a	↑	↑ a	↑ a				↑ a	= a	↑ a	
Bictegravir/Emtricitabina /tenofovir alafenamide	↓				↑	=					↑	
Cabotegravir												
Cabotegravir/rilpivirina	↓	= a		= a	= a				= a	= a	= a	
Darunavir/cobicistat	↑	↑		↑	↑ a				↑		↑	
Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	↑	↑		↑	↑ a	=			↑		↑	
Darunavir/ritonavir	↑	↑	↑	↑	↑ a		↓ d	↓ d	↑		↑	
Dolutegravir/abacavir/la mivudina						=						
Dolutegravir												
Dolutegravir/lamivudina						=						
Dolutegravir/rilpivirina	↓	= a		= a	↑ a				= a	= a	= a	
Doravirina	↓				↑							
Doravirina/lamivudina/t enofovir- DF	↓				↑	=						
Efavirenz	↓	↓	↑ c	↓	↓		↓ d	↓ d	↓	= b	↑ ↓	↓
Elvitegravir/Cobicistat/E mtricitabina/tenofovir alafenamide	↑	↑		↑	↑ a	=			↑		↑	
Elvitegravir/Cobicistat/E mtricitabina/tenofovir- DF	↑	↑		↑	↑ a	=			↑		↑	
Emtricitabina/tenofovir alafenamide						=						
Emtricitabina/tenofovir- DF						=						
Etravirina	↓↓	↓	↓	↓	↓		↓ d	↓ d	↓	= b	↓	↓
Fostemsavir	↓	= a		= a	= a				= a	= a	= a	
Ibalizumab												
Lamivudina						=						
Lopinavir/ritonavir	↑	↑ a	↑	↓	↑ a		↓ d	↓ d	↑ a	= a	↑ a	
Maraviroc	↓								↑			
Nevirapina	↓↓	↓	↓ c	↓	↓		↓ d	↓ d	↓	= b	↓	↓
Raltegravir												
Rilpivirina/Emtricitabina /tenofovir alafenamide	↓	↓		= a	↑ a	=			= a	= a	= a	
Rilpivirina/Emtricitabina /tenofovir- DF	↓	↓		= a	↑ a	=			= a	= a	= a	
Rilpivirina	↓	↓		= a	↑ a				= a	= a	= a	
Ritonavir	↑		↑	↓	↓		↓	↓ d	↑			
Zidovudina			= b			= b	↑ b			= b		

Non vi è menzione della malaria nelle Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus, aggiornate al 2020 dalla IDSA (15).

Trattamento della malaria non complicata da *P. falciparum*

Il trattamento indicato da WHO per la malaria non complicata nei pazienti HIV-positivi è lo stesso indicato per la popolazione generale, con le accortezze indicate sopra.

Vengono quindi fortemente raccomandati per il trattamento della malaria non complicata da *P.falciparum* gli ACTs:

- artemeter + lumefantrina,
 - artesunate + amodiaquina,
 - artesunate + meflochina,
 - diidroartemisinina + piperachina,
 - artesunate + sulfadoxina/pirimetamina

Il trattamento per os è della durata di tre giorni, non vi sono evidenze che trattamenti più lunghi nei

pazienti HIV positivi migliorino l'outcome. È necessario però tenere conto delle crescenti resistenze agli ACTs nel sud-est asiatico. In tal caso la scelta dell'antimalarico andrà fatta in base alla conoscenza delle resistenze locali. Ad esempio, sono segnalate resistenze a meflochina e artesunate in Cambogia e nella parte orientale della Thailandia e Myanmar. La lumefantrina condivide alcune cross-resistenze con la meflochina ed è segnalata resistenza a piperachina in Cambogia.

L'ATCs di riferimento in Europa è diidroartemisinina + piperachina. Tale combinazione è stata scelta poiché nei trial clinici ha mostrato un tasso di fallimento terapeutico inferiore al 5%, ha una emivita più lunga di artemeter/lumefantrina e rispetto a questa, nei trial clinici, si sono verificati un minor numero di re-infazioni nelle successive 9 settimane. Inoltre, non vi sono differenze significative rispetto a artemeter/lumefantrina in termini di allungamento del tratto QT o di comparsa di aritmie cardiache (16).

Le interazioni farmacologiche più significative sono con gli inibitori delle proteasi poiché si assiste nella maggior parte dei casi a un incremento dell'esposizione all'antimalarico con conseguente potenziale incremento degli effetti collaterali. La somministrazione con gli NNRTI induce invece una riduzione di esposizione agli antimalarici con possibile rischio di fallimento terapeutico. Non vi sono interazioni significative con i backbone e gli inibitori delle integrasi.

Attenzione andrà posta nei pazienti che assumeranno i farmaci long-acting cabotegravir e rilpivirina per possibile la riduzione dell'esposizione a cabotegravir.

Infine, bisogna prestare particolare attenzione al monitoraggio dell'ECG nei pazienti che assumono piperachina con i PI, NNRTI, fostemsavir o elvitegravir/cobicistat per il noto effetto sull'allungamento del QT.

Le formulazioni contenete bictegravir o dolutegravir con TDF, TAF, 3TC o ABC sono quelle con il profilo di interazioni più favorevoli e minor impatto sull'aspetto di conduzione cardiaca.

La figura 1 mostra le interazioni farmacologiche tra antimalarici e i principali antiretrovirali.

Il trattamento più utilizzato nell'Africa Sub Sahariana è artemeter/lumefantrina. Nei bambini HIV positivi in trattamento con lopinavir/ritonavir si è assistito a un ridotto rischio di recrudescenza della

malaria rispetto ai bambini che assumono NNRTI per una incrementata esposizione della lumefantrina indotta da lopinavir/ritonavir, senza effetti collaterali significativi (12).

Invece nei pazienti pediatrici e adulti in trattamento con efavirenz si è assistito a un decremento da due a quattro volte dell'esposizione a lumefantrina con tassi elevati di recrudescenza dell'infezione malaria. WHO suggerisce uno stretto monitoraggio dei pazienti senza tuttavia indicare un aumento dei dosaggi di artemeter/lumefantrina.

Trattamento della malaria non complicata da *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. Knowlesi*

Gli ACTs sono il trattamento di prima scelta anche per la malaria non complicata da plasmodi non falciparum.

La clorochina è indicata nel trattamento della malaria da *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. Knowlesi* solo nelle aree in cui non vi è nota resistenza. Il trattamento effettuato sia con ACTs sia con clorochina dovrà essere seguito dalla somministrazione di primachina, previo dosaggio della G6PD.

La co-somministrazione di clorochina con PI, rilpivirina, fostemsavir e cabotegravir andrà monitorata per possibile allungamento del tratto QT. Non vi sono interazioni significative che incrementano e decrementano l'esposizione all'antimalarico o agli antiretrovirali.

Durante la somministrazione di primachina particolare attenzione andrà prestata ai pazienti che assumono atazanavir e lopinavir/ritonavir per rischio di allungamento del tratto QT, efavirenz, etravirina, nevirapina e zidovudina per potenziale incremento dei metaboliti emotossici.

Trattamento della malaria grave

Il trattamento della malaria grave si basa sull'utilizzo di artesunate e.v. oppure, quando non disponibile idoneo accesso venoso, sulla somministrazione di artemeter intramuscolo. Nel paziente HIV-positivo gli inibitori delle proteasi possono indurre un incremento delle esposizioni ad artesunate, mentre gli NNRTI possono diminuirlo. Il trattamento parenterale dovrà poi essere seguito da un ciclo di trattamento con ACTs appena il paziente sarà in grado di deglutire.

Il trattamento con chinino andrà riservato solo nei casi di indisponibilità di artesunate o artemeter. Il concomitante trattamento con lopinavir/ritonavir

riduce la AUC del chinino del 56%, tuttavia non vi sono indicazioni per l'incremento di dosaggio dell'antimalarico. È necessario il monitoraggio dell'ECG per rischio di allungamento del QT se il chinino viene somministrato nei pazienti che assumono atazanivir, rilpivirina, fostemsavir o cabotegravir.

Profilassi antimalarica nei viaggiatori internazionali

Le profilassi farmacologiche possibili per i viaggiatori in zone endemiche sono con meflochina, clorochina + proguanil (solo per le zone con attestata sensibilità alla clorochina), doxiciclina e atovaquone/proguanil.

Doxiciclina è il farmaco con il profilo di interazioni farmacologiche più favorevole nel paziente in trattamento con antiretrovirali. Se si optasse per la profilassi con atovaquone/proguanil è necessario tener presente che lopinavir/ritonavir, efavirenz e etravirina riducono significativamente l'esposizione sia di atovaquone sia di proguanil con rischio di fallimento nella profilassi.

Infine, il trattamento profilattico con meflochina

richiede il monitoraggio dell'ECG nei pazienti che assumono inibitori delle proteasi, rilpivirina, fostemsavir o cabotegravir.

Conclusioni

La malaria va sempre sospettata in tutti i pazienti HIV-positivi con sintomatologia compatibile che hanno viaggiato in aree endemiche. E' di fondamentale importanza nell'iter diagnostico prendere in considerazione la malaria da *P.vivax* e *P.ovale* nei pazienti originari da paesi endemicci, o nei viaggiatori che non hanno effettuato la profilassi e che possono riattivare l'infezione anche a distanza di anni.

La malaria nel paziente HIV-positivo è gravata da maggior morbilità e mortalità rispetto alla popolazione generale. Ne consegue la necessità di diagnosi e trattamento tempestivo.

Le numerose interazioni farmacologiche impongono uno stretto monitoraggio dei pazienti in corso di trattamento e una sorveglianza attiva delle possibili recrudescenze, vista la più alta frequenza di tale evento nel paziente HIV-positivo. ■

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. World Malaria Report 2019. <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>. [Online]
2. WHO 2020. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/key-facts-hiv-2020.pdf?sfvrsn=582c3f6e_13. [Online]
3. González R, Ataíde R, Naniche D, Menéndez C, Mayor A. *HIV and malaria interactions: where do we stand?* Expert Rev Anti Infect Ther. 2012; 10:153–165.
4. Brentlinger PE, Behrens CB, Micek MA. *Challenges in the concurrent management of malaria and HIV in pregnancy in sub-Saharan Africa.* Lancet Infect Dis. 2006; 6:100–111.
5. Abu-Raddad LJ, Patnaik P, Kublin JG. *Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa.* Science. 2006; 314: 1603–1606.
6. Mahittikorn A., Kotepui KU., De Jesus Milanez G., Ramirez Masangkay F., Kotepui M. *A meta analysis on the prevalence and characteristics of severe malaria in patients with Plasmodium spp. and HIV co-infection.* Nature portfolio. 2021; 11: 16655.
7. Stiffler, D. M., Oyieko, J., Kifude, C. M., Rockabrand, D. M., Luckhart, S., Stewart, A. *HIV-1 infection is associated with increased prevalence and abundance of Plasmodium falciparum gamete-specific transcripts in asymptomatic adults in western Kenya.* Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 600106.
8. Whitworth, J., Morgan, D., Quigley, M., Smith, A., Mayanja, B., Eotu, H., et al. *Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study.* Lancet. 2000; 356: 1051–1056.
9. Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, et al. *HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya.* J Infect Dis. 2006; 194: 1519–1528.
10. Hendriksen, I. C. et al. *Diagnosis, clinical presentation, and in-hospital mortality of severe malaria in HIV-coinfected children and adults in Mozambique.* Clin. Infect. Dis. 2012; 55: 1144–1153.
11. Berg A, Patel S, Aukrust P, et al. *Increased severity and mortality in adults co-infected with malaria and HIV in Maputo, Mozambique: a prospective cross-sectional study.* PLoS One 2014; 9: e88257.
12. WHO. WHO guideline for malaria. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>. [Online] July 2021.
13. van Geertruyden JP, Mulenga M, Mwananyanda L, et al. *HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria.* J Infect Dis. 2006; 194: 917–925.
14. EACS. EACS guidelines 2021. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>. [Online] October 2021.

15. IDSA. *Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.* <https://www.idsociety.org/practice-guideline/primary-care-management-of-people-with-hiv/>. [Online] November 2020.

16. Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D. *Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria.* Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 1: 1465-1858.



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.

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).



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 viologica (HIV-1 RNA <50 copie/ml), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento viologico 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 rimborсabilità: 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>

HIV and Ageing

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. HIV/2024