

JHA

Journal of HIV and Ageing

- Pag 45 | I nuovi farmaci, le malattie sessualmente trasmesse e l'incremento di peso delle persone con infezione da HIV, argomenti differenti ma con lo stesso obiettivo: migliorare la salute a lungo termine.
| *Antonio Di Biagio*
- Pag 47 | Weight change in overweight and obese people living with HIV: the impact of SARS-CoV-2 pandemic.
| *Silvia Dettori*
- Pag 53 | L'infezione da HPV e le sue conseguenze sulla popolazione generale e sulle persone con infezione da HIV: un update alla luce dell'impatto della vaccinazione.
| *Nicola Squillace*
- Pag 58 | Nuovi farmaci per nuovi bisogni: dagli studi di fase II ad oggi.
| *Matteo Cerchiaro*
- Pag 62 | Sexually transmitted infections during the COVID-19 pandemic in Genoa, Italy.
| *Ilaria Salvi*

JHA

Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2022 Volume 7 – Numero 3 – Settembre 2022

Editors-in-chief (Executive Editors)

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

Associate Editors

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

Editorial Committee

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

Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

Editor

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

Managing Director

Andrea Benzoni

Editorial Coordinator

Tiziana Quirino

Graphic

Concreo Srl, Varese

Printing

AGF Spa, Sesto Ulteriano (MI)



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

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

ISSN 2499-3638

Journal of HIV and ageing



PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA HIV¹

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'integrasia o verso lamivudina¹

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di **segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a questo link:** <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>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.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



PM-IT-DLL-ADVT-220001

Deposito presso AIFA in data 03/08/2022

© 2022 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarks are owned by or licensed to ViiV Healthcare group of companies.

Consulta il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto attraverso il QR code



I nuovi farmaci, le malattie sessualmente trasmesse e l'incremento di peso delle persone con infezione da HIV, argomenti differenti ma con lo stesso obiettivo: migliorare la salute a lungo termine.

New drugs, sexually transmitted diseases and weight gain in people living with HIV infection, different topics with a single goal: improving long term health.

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS Genova

La gestione delle persone con infezione da HIV, nonostante il perdurare della pandemia da SARS-CoV-2, offre sempre spunti innovativi e sviluppo di necessarie abilità da parte del terapeuta. Curare l'infezione da HIV non è semplicemente scegliere tra due o tre molecole, è un affascinante gioco di ruolo dove, per esercitare al meglio la parte, bisogna non solo essere bravi terapeuti, ma essere confidenti verso un approccio globale nei confronti delle persone con infezione da HIV.

Il raggiungimento del quarto novanta, obiettivo individuato dalla World Health Organization per misurare la qualità della vita nelle persone con infezione da HIV, passa attraverso un miglioramento delle conoscenze ed una maggiore applicabilità nella pratica clinica di provvedimenti atti a migliorare differenti aspetti, non solo quindi l'abbattimento della viremia plasmatica, puntello comunque indispensabile su cui costruire il successo.

In questo numero di JHA vengono affrontate una serie di problematiche molto comuni nella pratica quotidiana ambulatoriale.

Nel primo articolo, Silvia Dettori (1) affronta un argomento che riguarda gli aspetti metabolici, ovvero la variazione del peso nelle persone sovrappeso e obese che vivono con HIV. Si tratta di studio osservazionale, dati di *real-life* monocentrici, che intendono fare da apripista per uno studio collaborativo molto più ampio con l'obiettivo di identifi-

care le persone con tale problematica associata all'HIV. L'argomento dell'aumento di peso si arricchisce di nuove informazioni quotidianamente, tanto da rendere difficile anche una corretta interpretazione. Questo articolo si differenzia perché contestualizzato alla situazione pandemica COVID-19, la quale ha inciso su abitudini e stili di vita, per almeno due anni, modificando i comportamenti degli abitanti dell'intero pianeta. Lo studio sulle modificazioni del peso rappresenta solo uno degli aspetti che ci troveremo ad affrontare in questo lungo post-COVID-19.

Nel secondo articolo, Nicola Squillace (2) affronta, con una revisione narrativa, una parte dell'enorme capitolo dell'infezione da Human Papilloma Virus, riassumendo quali sono le conseguenze di questo virus nella popolazione generale e nella popolazione HIV. Soprattutto pone l'accento sull'importanza della vaccinazione e sui benefici che essa determina.

Le vaccinazioni, la storia degli ultimi anni ce lo ha insegnato, devono essere un'arma indispensabile per l'infettivologo. La giusta battaglia deve essere fatta per proteggere i più deboli e sconfiggere le *fake news*. Questo articolo informativo si pone su questa linea. Iniziamo ad apprezzare i benefici delle vaccinazioni, non solo le notizie di cronaca su giornali o siti con articoli di bassa qualità e con informazioni errate.

**Autore
per la corrispondenza:**

Antonio Di Biagio
Clinica Malattie Infettive,
DiSSal
Università degli Studi
di Genova,
IRCCS Ospedale Policlinico
San Martino
Largo R. Benzi, 10
16132 Genova

Keywords:
Weight Gain, Human
Papillomavirus,
Sexually Transmitted
Diseases, Antiretrovirals

**Potenziali conflitti
di interesse:**
nessuno.

JHA 2022; 7(3): 45-46

DOI: 10.19198/JHA31536

Nel terzo articolo, Matteo Cerchiario (3) offre una rapida sintesi sul futuro prossimo della terapia antiretrovirale, in particolare sulla disponibilità di nuovi preparati. Soprattutto in questo settore il futuro è dietro l'angolo. Cabotegravir e rilpivirina *long acting* (LA) rappresentano la realtà per molto centri clinici, ma altre molecole LA saranno a breve a disposizione.

Questo determinerà l'ennesima rivoluzione nella terapia antiretrovirale, dove l'efficacia oramai assicurata dalle diverse combinazioni, in termini di successo viologico, dovrà essere corroborata da dati di soddisfazione da parte del paziente. L'obiettivo Stigma Zero, posto già da UNAIDS nel 2020, potrebbe beneficiare dell'arrivo di farmaci a somministrazione bimensile/semestrale, con

cui le persone con infezione da HIV non si porteranno dietro il carico emotivo delle compresse da assumere.

Infine, Ilaria Salvi (4) riporta i dati originali di una coorte retrospettiva sulle infezioni sessualmente trasmesse, osservata prima e durante la pandemia COVID-19. L'importanza dello *screening* e della prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse è un argomento molto attuale, considerata le recenti segnalazioni di casi di Monkeypox virus in tutto il mondo.

Il numero di JHA ci offre quindi una moderna visione dell'infettivologo: sempre attento alle novità terapeutiche, occhio vigile sugli eventuali effetti collaterali e non sottovalutare vecchie e nuove malattie a trasmissione sessuale. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Dettori S, Lerta S, Bianchi S, et al. *Weight change in overweight and obese people living with HIV: the impact of SARS-CoV-2 pandemic*. JHA 2022; 7: 47-52.
2. Squillace N. *L'infezione da HPV e le sue conseguenze sulla popolazione generale e sulle persone con infezione da HIV: un update alla luce dell'impatto della vaccinazione*. JHA 2022; 7: 53-57.
3. Cerchiaro M, Bavastro M, Di Biagio A. *Nuovi farmaci per nuovi bisogni: dagli studi di fase II ad oggi*. JHA 2022; 7: 58-61.
4. Salvi I, Ciccarese G, Donadoni R, Drago F, Parodi A. *Infezioni a trasmissione sessuale durante la pandemia da COVID-19 a Genova, in Italia*. JHA 2022; 7: 62-64.

Variazione del peso nelle persone sovrappeso e obese che vivono con HIV: l'impatto della pandemia da SARS-CoV-2.

Weight change in overweight and obese people living with HIV: the impact of SARS-CoV-2 pandemic.

Silvia Dettori^{1,2}, Sonia Lerta¹, Sabrina Bianchi¹, Federica Magnè², Sara Mora³, Mauro Giacomini³, Antonio Di Biagio^{1,2}, Matteo Bassetti^{1,2}, Lucia Taramasso²

¹ Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa- Genoa, Italy

² Infectious Diseases Unit, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS- Genoa, Italy

³ Department of Informatics Bioengineering, Robotics, and Systems Engineering (DIBRIS), University of Genoa- Genoa, Italy

Riassunto

La pandemia del virus SARS-CoV-2, iniziata in Italia a fine febbraio 2020, ha modificato le abitudini di vita, soprattutto durante il periodo di lockdown, causando una tendenza all'aumento di peso. Come nella popolazione generale, anche le persone che vivono con l'HIV (PWH) hanno mostrato un aumento del BMI negli ultimi anni e l'obesità è diventata un problema emergente. In questo studio abbiamo analizzato se il periodo della pandemia abbia influenzato l'aumento di peso (WG) nelle PWH sovrappeso e obesi e quali fattori siano stati correlati al WG.

Durante il periodo pandemico, da marzo 2020 a gennaio 2022 (periodo 2), il WG è stato riscontrato in 196 (68%) PWH, mentre durante il periodo prepandemico, da gennaio 2010 a febbraio 2020 (periodo 1), il WG si era verificato in 230 (80%) PWH.

Il WG medio durante il periodo 2 è stato di +1.15 kg/anno (\pm deviazione standard 2.66): +1.27 (\pm 2.18) kg/anno nei PWH sovrappeso e +0.83 (\pm 3.67) kg/anno negli obesi, mentre il WG medio nel periodo 1 è stato +1.37 kg/anno (\pm 2.67): +1.11 (\pm 1.89) kg/anno nei soggetti sovrappeso e +2.12 (+4,05) kg/anno nei PWH obesi. Le persone obese hanno avuto un WG significativamente inferiore nel periodo 2 rispetto al periodo 1 ($p=0.028$), mentre tra i soggetti sovrappeso non è stata riscontrata alcuna differenza nei due periodi.

Il BMI ($p<0.001$) e l'obesità all'inizio del periodo 2 ($p=0.0055$), così come la circonferenza addominale ($p=0.003$) e la diagnosi di diabete ($p=0.017$) sono risultati inversamente correlati al WG durante la pandemia, mentre la durata dell'infezione da HIV è risultata correlata al WG in modo diretto ($p=0.0005$). Nessuna relazione è stata trovata tra il WG e il regime ART in corso.

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic, started in Italy at the end of February 2020, changed life habits with lockdown measures, causing tendency in gaining weight. As in general population, also people living with HIV (PWH) showed increasing BMI in the past years and obesity became an emerging issue. In this study we analysed if the pandemic period influenced weight gain (WG) in overweight and obese PWH and which factors could be related to WG.

During the pre-pandemic period, from January 2010 to February 2020 (period 1), WG was found in 230 (80%) PWH, while during the pandemic period, from March 2020 to January 2022 (period 2), WG was found in 196 (68%) PWH.

Mean WG during period 1 was +1.37 (\pm standard deviation 2.67) kg/year, +1.11 (\pm 1.89) in overweight and +2.12 (\pm 4.05) kg/year in obese PWH, while in period 2 it was +1.15 kg/year (\pm 2.66), namely +1.27 (\pm 2.18) in overweight and +0.83 (\pm 3.67) kg/year in obese PWH. Obese PWH gained significantly less weight in period 2 than period 1 ($p=0.028$), while, among overweight PWH, no statistically significant difference was found between the two periods. BMI at the beginning of period 2 ($p<0.001$), as well as obesity ($p=0.0055$), abdominal circumference ($p=0.003$) and diabetes ($p=0.017$) were all inversely related to the extent of WG during the pandemic, while years of HIV infection were directly related to WG ($p=0.0005$). No relation was found between WG and the current ART regimen.

Corresponding author:

Silvia Dettori

Infectious Diseases Unit,
Department of Health Sciences (DiSSal)
University of Genoa,
Genoa, Italy
Via Pastore, 1- 16132
Genova, Italy
Phone:
0039 010 555 4667/4660

silvidetto@gmail.com

Keywords:

HIV, obesity, overweight, integrase inhibitors, Covid-19, OBHIV

Conflict of interest:

None

JHA 2022; 7(3): 47-52

DOI: 10.19198/JHA31537

Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic started in Italy at the end

of February 2020. The pandemic changed the lifestyle habits of many people, especially in the periods with lockdown measures, modifying daily

routine for work, ways of preparing and taking meals, often at home, sleep quality, especially in people who have reported depression or anxiety related to the global situation and personal issues, and possibility of outdoor and indoor sports activities (1,2). As a consequence and reaction to these issues, a certain part of the population had a tendency to gain weight during the pandemic, even defined as "covibesity" by some authors (3–5). This is in addition, in western countries, to the existing problem of obesity: global mean body mass index (BMI) increased globally of 0.4 kg/m²/decade for men and 0.5 for women from 1980 to 2008 (6). Data collected in Europe between 1997 and 2003 showed obesity prevalence between 6% and 20% with higher prevalence in Central and Eastern Europe (7) and in 2019, 52.7% of adult people were overweight (8). Obesity and overweight are related to comorbidities such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, stroke, obstructive sleep apnoea and premature death (9,10).

In the context of increasing prevalence of overweight and obesity, people living with HIV (PWH) are also involved (11). Different reasons were evaluated over time: longer life expectancy, and then age-related weight increase, better quality of life compared to the past, but also modern antiretroviral therapies (ART), in particular integrase inhibitors (INI) and tenofovir alafenamide (TAF) containing regimes, which have been associated with greater weight gain (WG) compared to older antiretrovirals (12–16). However, the impact of all these factors is poorly known on PWH diagnosed with obesity or overweight, and the additional burden of social and psychological factors related to the pandemic period is still poorly studied in this specific population.

The aim of this study was to evaluate if the pandemic period played a role in excessive WG in obese or overweight PWH followed up in a tertiary care University Hospital in Northern Italy. Secondary objective was to find factors related to WG during pandemic period.

Materials and Methods

This is a retrospective, single-centre observational cohort study conducted from January 2010 to January 2022 in a tertiary care hospital in Northern Italy. Study period was divided into two intervals: pre-pandemic period was considered from January

2010 to February 2020 (period 1) and the SARS-CoV-2 pandemic period was from March 2020 to January 2022 (period 2).

Data about overweight (BMI ≥ 25 and $< 30 \text{ kg/m}^2$) or obese (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) PWH were collected using an electronic data capture system called Ligurian HIV Clinical Network database (MEDINFO) (17). Information about sex, age, ethnic group, annual WG, current ART regimen, years of HIV infection, nadir CD4+, smoking, drug and alcohol abuse, comorbidities (diabetes, hypertension, metabolic syndrome, liver steatosis, psychiatric illness on treatment, stroke and myocardial infarction events), lipodystrophy, abdominal circumference measure were collected. Biochemical values of total (TC) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, blood glucose and triglycerides (TG) were also analysed. Mean weight increase was compared in period 1 and period 2 through a paired t-test.

Factors associated to greater WG during period 2 were tested with a linear regression model in univariate and multivariable analysis. All variables with p value < 0.05 at univariate analysis were included in the multivariable model and tested by a stepwise procedure.

Results

A total of 288 PWH were enrolled in the study, 84 (29%) females, with mean age 54.4 (range 23–81) years and mean BMI at enrolment 29.5 kg/m². Among study participants, 193 (67%) were overweight and 95 (33%) obese at the time of enrolment in period 2. Among the latter group, 30 (32%) PWH became obese in the pandemic period. Descriptive study population data are shown in **Table 1**.

During period 2, WG was found in 196 (68%) PWH: 122 (63%) overweight and 74 (78%) obese. Mean WG during period 2 was +1.15 kg/year (± 2.66), +1.27 (± 2.18) kg/year in overweight and +0.83 (± 3.67) kg/year in obese PWH. Instead, during period 1, WG was found in 230 (80%) PWH: 145 (75%) overweight and 85 (89%) obese; the average WG was +1.37 kg/year (± 2.67): +1.11 (± 1.89) kg/year in overweight and +2.12 (± 4.05) kg/year in obese PWH. During period 2, obese PWH had significantly less WG compared to period 1 ($p=0.028$), while among overweight PWH no statistically difference in WG was found between the two periods (**Table 2**).

Table 1. Characteristics of study participants.

Participants n (%)	Total n=288 (100)	Overweight n=193 (67)	Obese n=95 (33)
Clinical characteristics			
Females n (%)	84 (29.1)	53 (27.4)	31 (32.6)
Mean age (± SD)	54.44 ± 9.85	54.44 ± 10.07	54.45 ± 9.43
Caucasian n (%)	235 (81.6)	152 (78.5)	83 (87.5)
HIV-RNA<50 copies/ml n (%)	275 (95.5)	186 (96.3)	89 (93.7)
Median CD4+ lymphocytes (IQR)	694.5 (480.5-902.7)	728 (486-929)	638.5 (435-822)
BMI 2021	29.42 ± 4.35	27.07 ± 1.42	34.2 ± 4.37
Weight 2021	86.2 ± 14.6	80.03 ± 9.49	98.83 ± 15.06
Mean weight change 2010-2021 (kg/years)	1.15 ± 1.64	0.79 ± 1.14	1.89 ± 2.17
Blood parameters of glucose and lipid metabolism			
Total cholesterol (2021)	192 ± 40	196 ± 40	185 ± 40
LDL-c (2021)	117 ± 34	119 ± 33	113 ± 35
HDL-c (2021)	51 ± 14	52 ± 15	50 ± 13
TC/HDL (2021)	3.96 ± 1.18	3.97 ± 1.15	3.96 ± 1.23
Triglycerides (2021)	138 (86-173)	135 (88.5-167)	144 (84-182)
Glycaemia* (2021)	104 ± 36	103 ± 39	105 ± 27
Lifestyle habits and comorbidities			
Current smoker	112 (38.9)	69 (35.7)	43 (45.3)
Former smoker	71 (24.6)	56 (29)	15 (15.8)
Current alcohol abuse	107 (37.1)	75 (38.9)	32 (33.7)
Former alcohol abuse	10 (3.5)	6 (3.1)	4 (4.2)
Current IDU	7 (2.4)	6 (3.1)	1 (1)
Former IDU	58 (20.1)	32 (16.6)	16 (16.8)
Diabetes	37 (12.8)	21 (10.9)	16 (16.8)
Hypertension	152 (52.7)	94 (48.7)	58 (61)
Metabolic syndrome	77 (26.7)	41 (21.2)	36 (37.9)
Fatty liver disease	98 (34)	61 (31.6)	37 (38.9)
Lipodystrophy	9 (3.1)	6 (3.1)	3 (3.1)
Stroke	6 (2)	2 (1)	4 (4.2)
Myocardial infarction	11 (3.8)	8 (4.1)	3 (2.9)
Psychiatric disorder	54 (18.7)	34 (17.6)	20 (21)

* Non-diabetic people

BMI: body mass index; **HDL:** high-density lipoprotein; **IDU:** injection drugs users; **LDL:** low-density lipoprotein; **TC:** triglycerides

Moreover, during period 2, 20 (20%) PWH with liver steatosis and 40 (52%) PWH with metabolic syndromes were newly diagnosed, but not statistically related to WG.

Four factors resulted inversely correlated with the amount of WG in course of period 2, at univariate analysis, namely BMI in 2019 ($\beta = -0.287$, 95% CI $-0.381 - 0.193$, $p < 0.0001$), abdominal circumference measurement ($\beta = -0.081$, 95% CI $-0.134 - 0.028$, $p = 0.0036$), being obese in 2019 ($\beta = -1.451$, 95% CI $-2.402 - -0.500$, $p = 0.003$) and

a previous diagnosis of diabetes ($\beta = 1.882$, 95% CI $-3.136 - 0.628$, $p = 0.0035$). On the contrary, TG increased more pronouncedly ($\beta = 0.007$, 95% CI $0.001 - 0.013$, $p = 0.023$) in greater weight gainers, and years of HIV infection were also directly correlated to WG in period 2 ($\beta = 0.084$, 95% CI $0.043 - 0.125$, $p = 0.0001$).

No significant relation was found among WG and other biochemical or viroimmunologic parameters, nor with lifestyle habits like current or former smoking or drug abuse, or with comorbidities like

Table 2. Comparison of weight gain prior and during SARS-CoV-2 pandemic period in overweight and obese people living with HIV.

Study population	Pre-pandemic period	SARS-CoV-2 pandemic period	Delta WG Pandemic-pre-pandemic	95% CI	P value
All (N=288)	1.37 ± 2.67	1.15 ± 2.66	-0.22 ± 3.68	-0.65; 0.20	0.30
Overweight in 2019 (N=212)	1.11 ± 1.89	1.27 ± 2.18	0.16 ± 2.98	-0.24; 0.56	0.43
Obese in 2019 (N=76)	2.12 ± 4.05	0.83 ± 3.67	-1.29 ± 5.03	-2.44; -0.14	0.028

hypertension, lipodystrophy, psychiatric illness on treatment. No correlation was found between WG and the current ART regimen (data shown in **Table 3**). In multivariable model, BMI in 2019 (beta -0.256, 95% CI -0.352 – -0.160, p<0.001), obesity in 2019 (beta -1.363, 95% CI -2.319 – -0.408, p=0.0055), abdominal circumference (beta -0.086, 95% CI -0.142 – -0.030, p=0.003) and previous diagnosis of diabetes (beta -1.538, 95% CI -2.797 – -0.278, p=0.017) were confirmed to have a significant inverse correlation with WG in period 2. Also, length of HIV infection remained statistically related to WG (beta 0.075, 95% CI 0.033 – 0.117, p=0.0005), as shown in **Table 3**.

Discussion

Considering the data emerged, we found a tendency to WG during the entire study period, both in overweight and obese PWH. These results confirmed the importance of WG issue in PWH and the possible metabolic implications derived. The WG described in most PWH in both study periods, is in line with the trend toward increasing BMI described in PWH in recent years (11,12). WG did not seem influenced by changes of life habits during the lockdown period in our study population. However, analysing the subgroups, an important difference emerged between obese and overweight people, with a greater WG among the second group in the pandemic period. Instead, obese PWH in 2019 gained significantly less weight in period 2 compared to period 1. Indeed, being obese in 2019 and people with diabetes or with a greater abdominal circumference were factors related to less WG during the pandemic period, suggesting that people at higher cardiometabolic risk might have been more aware and more sensitive to the problem of WG, and possibly more adherent to interventions to limit it during the study period, compared to overweight people. On the other hand, with lockdown measures, some people increased unhealthy behaviours like sedentary lifestyle, snacks consumption and cooking, and experienced also emotional changes like irritability, anxiety and sleep disturbances (1,2,18). These life changes might have influenced more overweight than obese PWH, perhaps because of some bad

behaviours among obese PWH also before the pandemic period.

As mentioned before, obesity is related to metabolic syndrome and cardiovascular diseases (10). Also, HIV infection is a condition that predisposes to diabetes mellitus and cardiovascular incidence events, as described by some authors (19–21). As a consequence, the tendency to WG could also be related with an increased risk of comorbidities. Educational interventions and lifestyle modifications are fundamental to improve PWH quality of life and to reduce comorbidities, as shown in several studies (22,23).

Intervention on diet and physical activity showed great results in improving control and reducing risk of diabetes and WG (24–26). So, educational strategies and health care follow-up could be fundamental in overweight PWH to avoid excessive WG and possible related comorbidities.

Even though WG has been associated in the past with longer life expectancy in HIV, nowadays it is also counted as a side effect of ART (13). In particular, regimens containing INI and TAF were the two most involved with registered increased weight in previous studies (27–29). Analysing our data, none of the ART regimens considered was related to WG during the pandemic period, even though it is a short period of time. Indeed, length of HIV infection was statistically related to WG (p=0.0005) and this could be associated to the cumulative effect of drug exposure and people ageing, as also found in a previous studies (13).

The results of this study are limited by its retrospective design and the small sample size. Moreover, especially during early pandemic period, accessibility to outpatient service was reduced, so some weight changes could have not been captured. Despite those limitations, we found that the amount of yearly WG did not increase in overweight and obese people during the pandemic period, while obese PWH were even less likely to increase their body weight. Lockdown measures did not worsen the WG tendency in this specific population, in comparison to what observed in the general population. Educational strategies and health care follow-up are fundamental in PWH to avoid excessive increase in BMI and comorbidities

Table 3. Univariate and multivariable analysis of factors associated with greater weight gain in a cohort of overweight and obese people living with HIV during the SARS-CoV-2 pandemic period (*difference between mean increase per year in the pandemic minus mean increase per year in the pre-pandemic period*).

	Univariate				Multivariable			
	Beta	95% CI		p	Beta	95% CI		p
		lower	higher			lower	higher	
Sex	0.128	-0.809	1.065	0.79				
Ethnic group	-1.102	-2.290	0.086	0.07				
Age (by 1 year)	0.036	-0.007	0.079	0.11				
2010 BMI	-0.121	-0.284	0.042	0.14				
2019 BMI	-0.287	-0.381	-0.193	<0.0001	-0.256	-0.352	-0.160	<0.001
Obese in 2019 (BMI ≥30 kg/m²)	-1.451	-2.402	-0.500	0.003	-1.363	-2.319	-0.408	0.0055
Current smoker	0.788	-0.190	1.766	0.12				
Former smoker	-0.224	-1.324	0.876	0.69				
Current alcohol abuse	0.446	-0.446	1.338	0.33				
Current drug abuse	1.638	-1.131	4.407	0.25				
Lipodystrophy	-0.038	-2.484	2.408	0.97				
Diabetes	-1.882	-3.136	-0.628	0.0035	-1.538	-2.797	-0.278	0.017
Hypertension	-0.335	-1.188	0.518	0.44				
Metabolic syndrome	-0.607	-1.562	0.348	0.21				
New metabolic syndrome in period 2	-0.749	-2.011	0.513	0.25				
Steatosis	0.115	-0.847	1.077	0.81				
New steatosis in period 2	0.21	-1.393	1.813	0.8				
Psychiatric illness on treatment	-0.35	-1.459	0.759	0.53				
Abdominal circumference	-0.081	-0.134	-0.028	0.0036	-0.086	-0.142	-0.030	0.003
Current ART								
INI	-0.383	-1.238	0.472	0.38				
PI	0.422	-1.119	1.963	0.59				
NNRTI	0.33	-0.525	1.185	0.45				
TAF	0.816	-0.166	1.798	0.1				
TDF	0.725	-6.513	7.963	0.84				
Nadir CD4+	-0.226	-1.079	0.627	0.6				
Years HIV infection (by 1 year)	0.084	0.043	0.125	0.0001	0.075	0.033	0.117	0.0005
Glucose over time	0.003	-0.021	0.027	0.78				
Total cholesterol over time	0.007	-0.005	0.019	0.29				
Cholesterol LDL over time	0.005	-0.015	0.025	0.64				
Triglycerides over time	0.007	0.001	0.013	0.023	0.005	0.000	0.011	0.066

Multivariable models included all variables statistically significant at the univariate analysis. However, BMI 2019, obese 2019 and abdominal circumference were included in turn in the multivariable model.

* factors with $p < 0.05$ on univariate analysis were included in the multivariable model.

BMI: body mass index; **CI:** confidential interval; **HIV:** human immunodeficiency virus; **INI:** integrase inhibitors; **LDL:** low-density lipoprotein; **NNRTI:** non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; **PI:** protease inhibitors; **TAF:** tenofovir alafenamide; **TDF:** tenofovir disoproxil fumarate

development, to reach the “fourth 95” to better quality of life (30).

Conversely, no relation was found between WG and biochemical parameters analysed.

Moreover, although the current ART did not affect

WG during period 2, the duration of HIV infection did.

Acknowledgments:

This study was supported by Gilead Fellowship program 2021. ■

REFERENCES

1. Flanagan EW, Beyl RA, Farnbach SN, Altazan AD, Martin CK, Redman LM. *The Impact of COVID-19 Stay-At-Home Orders on Health Behaviors in Adults*. *Obesity (Silver Spring)*. 2021; 29: 438–45.
2. Cheikh Ismail L, Osaili TM, Mohamad MN, Al Marzouqi A, Jarrar AH, Abu Jamous DO, et al. *Eating Habits and Lifestyle during COVID-19 Lockdown in the United Arab Emirates: A Cross-Sectional Study*. *Nutrients*. 2020; 12: E3314.
3. Khan MA, Moverley Smith JE. 'Covibesity,' a new pandemic. *Obes Med*. 2020; 19: 100282.
4. Pellegrini M, Ponzo V, Rosato R, Scumaci E, Goitre I, Benso A, et al. *Changes in Weight and Nutritional Habits in Adults with Obesity during the 'Lockdown' Period Caused by the COVID-19 Virus Emergency*. *Nutrients*. 2020; 12: E2016.
5. Zachary Z, Brianna F, Brianna L, Garrett P, Jade W, Alyssa D, et al. *Self-quarantine and weight gain related risk factors during the COVID-19 pandemic*. *Obes Res Clin Pract*. 2020; 14: 210–6.
6. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. *National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants*. *Lancet*. 2011; 377: 557–67.
7. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. *Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review*. *BMC Public Health*. 2008; 8: 200.
8. EuroStat. *Overweight and Obesity. BMI statistics*. Last access August 2022 at https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics#Obesity_by_age_group.
9. Gong S, Wang L, Zhou Z, Wang K, Alamian A. *Income Disparities in Obesity Trends among U.S. Adults: An Analysis of the 2011-2014 California Health Interview Survey*. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19: 7188.
10. Liu N, Birstler J, Venkatesh M, Hanrahan L, Chen G, Funk L. *Obesity and BMI Cut Points for Associated Comorbidities: Electronic Health Record Study*. *J Med Internet Res*. 2021; 23: e24017.
11. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. *Obesity and Weight Gain in Persons with HIV*. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020; 17: 138–50.
12. Lakey W, Yang LY, Yancy W, Chow SC, Hicks C. *Short communication: from wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29: 435–40.
13. 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 Infect Dis*. 2017; 4: ofx239.
14. 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.
15. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. *Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32: 50–8.
16. Gomez M, Seybold U, Roider J, Härter G, Bogner JR. *A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017*. *Infection*. 2019; 47: 95–102.
17. Fraccaro P, Pupella V, Gazzarata R, Dentone C, Cenderello G, De Leo P, et al. *The ligurian human immunodeficiency virus clinical network: a web tool to manage patients with human immunodeficiency virus in primary care and multicenter clinical trials*. *Med 2.0*. 2013; 2: e5.
18. Robinson E, Gillespie S, Jones A. *Weight-related lifestyle behaviours and the COVID-19 crisis: An online survey study of UK adults during social lockdown*. *Obes Sci Pract*. 2020; 6: 735–40.
19. Armah KA, Chang CCH, Baker JV, Ramachandran VS, Budoff MJ, Crane HM, et al. *Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans*. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 121–9.
20. Kumar S, Samaras K. *The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 705.
21. Putcharoen O, Wattanachanya L, Sophonphan J, Siwamogsatham S, Sapsirisavat V, Gatechompol S, et al. *New-onset diabetes in HIV-treated adults: predictors, long-term renal and cardiovascular outcomes*. *AIDS*. 2017; 31: 1535–43.
22. Panza E, Wing EJ, Wing R. *Behavioral Weight Loss: A Promising Treatment for Obesity in Adults with HIV*. *AIDS Behav*. 2020; 24: 1085–91.
23. Fitch KV. *Contemporary Lifestyle Modification Interventions to Improve Metabolic Comorbidities in HIV*. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019; 16: 482–91.
24. Duncan AD, Peters BS, Rivas C, Goff LM. *Reducing risk of Type 2 diabetes in HIV: a mixed-methods investigation of the STOP-Diabetes diet and physical activity intervention*. *Diabet Med*. 2020; 37: 1705–14.
25. Palar K, Napoles T, Hufstedler LL, Seligman H, Hecht FM, Madsen K, et al. *Comprehensive and Medically Appropriate Food Support Is Associated with Improved HIV and Diabetes Health*. *J Urban Health*. 2017; 94: 87–99.
26. Willig AL, Overton ET. *Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence*. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016; 13: 289–96.
27. Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, et al. *Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy*. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: e471–7.
28. Kolakowska A, Maresca AF, Collins II, Cailhol J. *Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors*. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2019; 11: 372–87.
29. Taramasso L, Berruti M, Briano F, Di Biagio A. *The switch from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide determines weight gain in patients on rilpivirine-based regimen*. *AIDS*. 2020; 34: 877–81.
30. Bavaro DF, Laghetti P, Poliseno M, De Gennaro N, Di Gennaro F, Saracino A. *A Step Closer to the 'Fourth 90': A Practical Narrative Review of Diagnosis and Management of Nutritional Issues of People Living with HIV*. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11: 2047.

L'infezione da HPV e le sue conseguenze sulla popolazione generale e sulle persone con infezione da HIV: un update alla luce dell'impatto della vaccinazione.

Human papillomavirus infection and its consequences on the general population and on people with HIV infection: an update considering the role of vaccination.

Nicola Squillace

Clinica delle Malattie Infettive, ASST-MONZA, Ospedale San Gerardo,
Università di Milano-Bicocca, Monza

Riassunto

Il virus del papilloma umano (HPV) è la l'infezione a trasmissione sessuale più comune al mondo. È stato dimostrato che il tasso di incidenza dell'infezione da HPV aumenta rapidamente entro il primo anno di attività sessuale, sia nel sesso femminile che maschile. I genotipi di HPV ad alto rischio (hr-HPV) sono responsabili dello sviluppo dei tumori ano-genitali e dei tumori della regione testa-collo. La vaccinazione per HPV, introdotta nel 2007, ha dimostrato di ridurre l'incidenza di displasia della cervice uterina, soprattutto se somministrato prima dei 25 anni ed in donne con pap-test negativo per HPV-DNA. La riduzione significativa è stata confermata anche per la displasia anale sia nei soggetti di sesso maschile che femminile. Anche la recidiva di neoplasia intraepiteliale cervicale e anale viene drasticamente ridotta se il vaccino viene effettuato dopo trattamento chirurgico delle lesioni.

Il rischio di tumori ano-genitali e della regione testa-collo è maggiore nelle persone con infezione da HIV (PLWH). Tuttavia, l'efficacia del vaccino nel ridurre la recidiva di lesioni preneoplastiche anali e cervicali, nelle PLWH, è ancora molto discussa.

La vaccinazione anti HPV deve essere implementata in tutto il momento privilegiando la somministrazione prima dell'inizio dell'attività sessuale. Sono necessari ulteriori studi nelle PLWH per confermare, anche in tale setting, l'efficacia nel ridurre le recidive di lesioni precancerose.

Abstract

Human Papilloma Virus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease worldwide. It has been demonstrated that HPV infection rate increases rapidly during the first year of sexual activity, both in women and in men. High risk HPV genotypes (hr-HPV) are responsible for the development of anogenital and head and neck cancers. Cancer risk associated with HPV is higher in people living with HIV (PLWH).

HPV vaccination, introduced in 2007, has demonstrated to reduce the incidence of cervical dysplasia, especially if administered before the age of 25 years and in women with HPV-DNA negative result at PAP-test. The decrease was also confirmed for anal dysplasia, both in men and women. After the surgical treatment of lesions, the recurrence of cervical and anal intra-epithelial neoplasia was demonstrably decreased by therapeutic vaccinations.

In PLWH, conflicting results were reported in clinical trials on the vaccine efficacy in reducing the recurrence of anal and cervical lesions.

HPV vaccination must be implemented worldwide especially before initiating sexual activity. The role of vaccine in reducing the recurrence of cervical and anal lesions needs to be furtherly evaluated in PLWH.

Autore per la corrispondenza:

Nicola Squillace

Clinica delle Malattie Infettive, ASST-MONZA, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Via Pergolesi 33, 20900 Monza (MB).

n.squillace@asst-monza.it

Keywords:

HPV, HIV, HPV vaccination, HPV related cancers.

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2022; 7(3): 53-57

DOI: 10.19198/JHA31538

Eziologia ed epidemiologia

L'infezione da virus del papilloma umano (HPV) è la malattia virale a trasmissione sessuale più frequente in assoluto.

L'HPV è un virus con 8 milioni di kilobasi di DNA circolare a doppio filamento, privo di pericapside e appartenente alla famiglia dei Papillomaviridae. Il capsode icosaedrico del virus è composto da 72 capsomeri.

Ogni capsomero è costituito da 2 proteine strutturali codificate dal genoma virale: la proteina L1 che rappresenta l'80% del totale, e la proteina L2 (1). Il DNA virale contiene 3 regioni differenti. La prima regione è composta da 7 o 8 geni detti a espressione precoce (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8).

La seconda è composta da geni denominati tardivi e che codificano per le proteine L1 e L2.

Infine, la terza regione è non codificante ma ha attività regolatoria ed è per questo chiamata Long Control Region (1).

Ad oggi, sono stati descritti oltre 200 genotipi di papillomavirus umano. Circa 60 genotipi causano le verruche cutanee comuni, mentre altri 40 vengono trasmessi sessualmente e causano condilomi ano-genito-mucosali (2). L'HPV predilige l'infezione delle cellule epiteliali delle mucose e della cute, e i diversi genotipi vengono raggruppati in 5 generi (alpha, beta, gamma, mu e nu) in base al tropismo tissutale (1, 3) (**Tabella 1**).

I genotipi di HPV vengono classificati, inoltre, a seconda della carcinogenicità in (4):

- genotipi ad alto rischio [hr-HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59];
- genotipi probabilmente ad alto rischio [68];
- genotipi con possibile carcinogenicità [23, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97];
- genotipi non classificabili come carcinogeni [6,11].

La principale modalità di trasmissione è rappresentata dal contatto intimo/sessuale, ma è possibile anche l'auto-inoculazione del virus.

Gli studi sull'acquisizione del virus documentano che l'infezione da HPV si contrae precocemente dopo il primo rapporto sessuale (5).

Nell'epoca pre-vaccinale (2003-2006) dati statunitensi riportavano un'incidenza annua di circa 14 milioni di nuove infezioni da HPV, di cui circa la metà in soggetti tra i 15 e 24 anni. Durante il 2013-2014 la prevalenza di HPV genitale nel sesso maschile è stata del 45.2% con il 25.1% di hr-HPV mentre la prevalenza globale nel sesso femminile sempre in regione genitale è stata del 39.9% con il 20.4% di hr-HPV (5).

Nelle persone con infezione da HIV (PLWH), e in particolare nella popolazione dei maschi che fanno sesso con maschi (MSM), la prevalenza di HPV in regione anale, per esempio, è dell'80% con il 30% dei soggetti alberganti hr-HPV nel canale anale (6).

Tabella 1. Classificazione in generi dei differenti sottotipi di Human Papillomavirus con relativo tropismo tissutale e malattie correlate, da Egawa N, Doorbar J. (3).

Genere + specie	Tipo	
Alfa 1	HPV 32	Più frequenti nelle lesioni mucosali che cutanee (basso rischio)
Alfa 8	HPV 7	Neoplasia orale epiteliale, neoplasia cervicale intraepiteliale
Alfa 10	HPV 6 HPV11	Condilomi acuminati (HPV 6 e HPV 11)
Alfa 13	HPV54	Papillomatosi respiratoria ricorrente (HPV 11 e HPV 6)
Alfa 9	HPV 16 HPV 31	Verruche del macellaio (cutanea, HPV 7)
Alfa 18	HPV 45	Lesioni mucosali ad alto rischio
Alfa 7	HPV 51	Ogni tipo mostra carcinogenicità differente
Alfa 5	HPV 56	Papulosi bowenoide, morbo di Bowen (cutaneo, HPV 16)
Alfa 6	HPV 34	Alfa 11
Alfa 3		Lesioni mucosali a basso rischio
Alfa 14		
Alfa 2	HPV 3 HPV 10	Più frequente nelle lesioni cutanee che mucosali (basso rischio)
Alfa 4	HPV 2 HPV 57	Verruche piane (Alfa 2) Verruca comune (Alfa 4)
Beta 1	HPV 5 HPV 8	Più frequentemente causano lesioni cutanee, ma il DNA si ritrova anche nella mucosa
Beta 2		Possibile ruolo nello sviluppo di carcinomi della cute
Beta 3		Comunemente associata con Epidermodisplasia verruciforme (EV, Beta 1 e 2) o nei pazienti immunodepressi (EV acquisita)
Beta 4		Nella popolazione generale immunocompetente l'infezione è asintomatica
Beta 5		Il DNA si ritrova nei capelli strappati, suggerendo il follicolo come sito di infezione
Gamma 1	HPV 4 HPV 65	Gamma-PV DNA si ritrova nei campioni di pelle e mucosa della popolazione sana
Gamma 4	HPV60	Nella popolazione generale immunocompetente l'infezione è asintomatica
Altri Gamma		Causa lesioni nei pazienti immunosoppressi
Mu 1	HPV 1	È noto che alcuni tipi causano lesioni cutanee nella popolazione generale
Mu 2	HPV 63	Verruche comuni, verruche plantari, verruche pigmentate (HPV 4 e 65), cisti epidermoidi (HPV 60)
Nu 1	HPV 41	Corpi di inclusione intra-citoplasmatici istologicamente distinti
		Lesioni cutanee specialmente palmari e plantari (mirmecia, HPV 1)
		Corpi di inclusione intra-citoplasmatici istologicamente distinti
		Si pensa che il dotto eccrino sia una sede di infezione
		Isolato da lesioni cutanee

Patogenesi

I genotipi di HPV che si localizzano nella regione anogenitale infettano preferenzialmente le aree di metaplasia situate sia nella cervice che nell'ano. Queste aree, chiamate zone di transizione, sono siti in cui l'epitelio colonnare viene sostituito dall'epitelio squamoso stratificato (7). L'HPV predilige le zone di transizione perché si ipotizza che l'accesso del virus allo strato delle cellule basali dell'epitelio sia facilitato in queste aree (8). Per potersi impiantare e replicare, l'HPV deve accedere all'epitelio basale, evento possibile nelle aree di microtrauma presenti sull'epitelio stesso (8). Una volta penetrato nelle cellule dello strato basale, il genoma virale viene mantenuto relativamente quiescente in forma episomale (9).

L'espressione proteica e la replicazione virale avvengono nelle cellule epiteliali squamose infette in via di differenziazione, mentre migrano dallo strato basale verso la superficie epiteliale. Durante lo sfaldamento dei cheratinociti superficiali, grandi quantità di virus vengono rilasciate con conseguente aumento della contagiosità. La replicazione avviene solo nella matrice intracellulare senza produrre viremia, impedendo così lo sviluppo di un'efficace risposta immunitaria da parte dell'ospite (10). In ogni caso, nella maggior parte della popolazione, l'infezione tende ad autolimitarsi nel giro di mesi (11). Possono però persistere delle cellule epiteliali basali infettate dal virus in modo latente (12).

In queste cellule stimoli come l'immunosoppressione, l'irritazione meccanica e l'esposizione alla luce ultravioletta possono riattivare l'infezione virale. Le infezioni persistenti, causate soprattutto da hr-HPV, possono però portare allo sviluppo di lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL) e di neoplasie maligne.

Epidemiologia dei tumori associati all'infezione da HPV nella popolazione generale e nelle persone con infezione da HIV

Gli hr-HPV sono responsabile di circa il 5% dei tumori al mondo e, in particolare, del 99% dei tumori della cervice uterina, del 90% dei carcinomi anali, del 70-75% dei tumori vulvari/vaginali, del 70% dei carcinomi della testa e del collo e del 60% dei tumori del pene (13). In Europa i tassi di incidenza standardizzati per età di tali tumori sono compresi in un intervallo che va dal 0.21-0.41 /100.000 anni-persona (a-p) per il carcinoma vaginale fino a raggiungere 6.7-10.4/100.000 a-p per il carcinoma della cervice uterina (14).

La prevalenza dei tumori legati all'HPV nella popolazione generale varia molto rispetto alle aree geografiche; per esempio, in Africa la neoplasia associata all'HPV più frequente nel sesso maschile è rappresentata dal carcinoma anale mentre in Europa sono più frequenti i tumori della testa e del collo (**Figura 2**) (15).

Nelle PLWH, i tassi di incidenza dei tumori associati

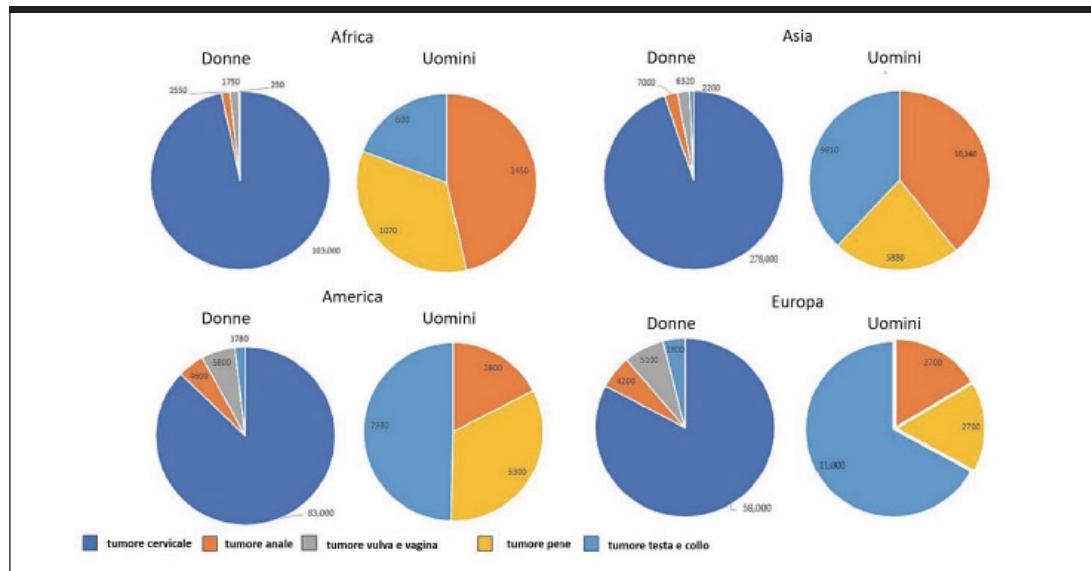


Figura 2. Prevalenza dei tumori associati all'HIV nei vari continenti, adattato da Marima R et al. (15).

all'HPV sono più elevati rispetto alla popolazione generale, passando dal rischio triplicato per il tumore del pene a quello 30 volte maggiore per il tumore dell'ano (16-20).

Negli ultimi 20 anni, l'andamento dei tassi di incidenza dei carcinomi legati all'HPV sembra aver avuto una deflessione in tutto il mondo e anche in Italia. Dati riguardanti i ricoveri per patologie associate all'HPV in Sicilia dal 2006 al 2018 hanno dimostrato un netto calo degli accessi ospedalieri per tali patologie (21). Tale riduzione sarebbe legata soprattutto all'introduzione del vaccino anti-HPV, in quanto le diminuzioni più significative si sono verificate nelle fasce d'età più basse.

Nelle PLWH, per quanto riguarda l'incidenza delle patologie oncologiche legate all'HPV, dal 1996 al 2012 negli USA è stato registrato un calo dei casi per il carcinoma anale, mentre per il cancro della cervice uterina si è osservata una riduzione non significativa (22).

In tal caso, la riduzione dei casi di carcinoma anale sembrerebbe legata all'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace all'inizio del periodo di osservazione.

Ruolo della vaccinazione nel prevenire l'insorgenza e le recidive di lesioni preneoplastiche.

Il vaccino anti HPV è stato introdotto su larga scala a partire dal 2007 privilegiando il sesso femminile in età preadolescenziale. Inizialmente è stato utilizzato il vaccino a 4 sierotipi [6,11,16,18]. Attualmente è disponibile il vaccino a 9 sierotipi [6,11,16,18,31,33,45,52,58]. Tale vaccino è sicuro ed efficace sia nella popolazione generale che nelle PLWH (23).

Una recente metanalisi (24) ha ribadito e comprovato l'efficacia della vaccinazione anti-HPV nel prevenire l'insorgenza di CIN-2 se la vaccinazione viene effettuata tra i 15 ed i 26 anni, indipendentemente dalla presenza o meno di HPV. Ovviamente, la protezione risulta essere maggiore nelle donne negative per HPV all'atto della vaccinazione.

Per quanto riguarda la prevenzione dell'infezio-

ne da HPV e delle sue conseguenze nei soggetti di sesso maschile è stata dimostrata l'efficacia del vaccino per quanto riguarda le infezioni persistenti in ogni sito (ano-genitale e testa-collo) mentre per le lesioni di alto grado, solo per quelle del canale anale è stata dimostrata una riduzione significativa dell'incidenza (25). Ovviamente, anche in questi studi, l'efficacia è maggiore se la vaccinazione viene effettuata quando i test per HPV sono negativi.

Il vaccino anti-HPV ha dimostrato anche un'efficacia terapeutica sia nella prevenzione delle recidive di displasia cervicale (26) e del carcinoma anale (27) nella popolazione generale. Per quanto riguarda le PLWH uno studio randomizzato/controllato eseguito in Africa su 184 donne con lesioni di alto grado in sede cervicale sottoposte contemporaneamente a trattamento chirurgico associato o meno a vaccinazione non ha dimostrato un vantaggio nell'aggiungere il vaccino al trattamento standard (28).

Analogamente, un recente studio randomizzato, condotto in Olanda, che aveva come endpoint dimostrare un effetto della vaccinazione insieme al trattamento chirurgico delle lesioni displastiche del canale anale, non ha riconosciuto un vantaggio nella somministrazione del vaccino nel prevenire la recidiva di displasia nelle PLWH MSM (29).

Conclusioni

L'infezione da HPV è l'infezione a trasmissione sessuale più comune al mondo. I tumori associati all'HPV sono rari ma maggiormente prevalenti nei pazienti con disfunzioni del sistema immune, come i pazienti che hanno subito un trapianto e le PLWH.

Il vaccino anti-HPV è efficace e ben tollerato sia nella popolazione generale che nelle PLWH, per cui è raccomandato per tutti i preadolescenti (prima dell'inizio dell'attività sessuale) sia maschi che femmine. Il vaccino anti HPV ha un effetto preventivo, ma anche terapeutico in quanto, nella popolazione generale, riduce nettamente sia l'insorgenza che la recidiva di displasia cervicale e anale.

Ad oggi, nelle PLWH non ci sono ancora dati chiari sulla reale efficacia del vaccino nel ridurre le recidive di displasia cervicale ed anale. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1.** Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr*. 2016; 4: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0001-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0001-2015
- 2.** Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM. *Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus*. *Postgrad Med*. 2010; 122: 121-129. doi:10.3810/pgm.2010.03.2129
- 3.** Egawa N, Doorbar J. *The low-risk papillomaviruses*. *Virus Res*. 2017; 231: 119-127. doi:10.1016/j.virusres.2016.12.017
- 4.** International Agency Research on Cancer. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Volume 90. Last access August 2022 at <https://monographs.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2018/06/mono90.pdf>
- 5.** Center for Disease Control and Prevention. *The pink book. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 14th edition (2021). Last access August 2022 at <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
- 6.** Marra E, Lin C, Clifford GM. *Type-Specific Anal Human Papillomavirus Prevalence Among Men, According to Sexual Preference and HIV Status: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis*. *J Infect Dis*. 2019; 219: 590-598. doi:10.1093/infdis/jiy556
- 7.** Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. *Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers*. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5: F24-F33. doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.089
- 8.** Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. *Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia*. *Viruses*. 2015; 7: 3863-3890. doi:10.3390/v7072802
- 9.** Doorbar J. *Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer*. *Clin Sci (Lond)*. 2006; 110: 525-541. doi:10.1042/CS20050369
- 10.** Stanley M. *Immune responses to human papillomavirus*. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1: S16-S22. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.002
- 11.** Schiffman M, Wentzensen N. *Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22: 553-560. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1406
- 12.** Maglennan GA, McIntosh PB, Doorbar J. *Immunosuppression facilitates the reactivation of latent papillomavirus infections*. *J Virol*. 2014; 88: 710-716. doi:10.1128/JVI.02589-13
- 13.** National Cancer Institute. *HPV and cancer*. Last access August 2022 at <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
- 14.** International Agency for Research for Cancer. *Global cancer observatory*. Last access August 2022 at <https://gco.iarc.fr/>
- 15.** Marima R, Hull R, Lolas G, et al. *The Catastrophic HPV/HIV Dual Viral Oncogenomics in Concert with Dysregulated Alternative Splicing in Cervical Cancer*. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 10115. doi:10.3390/ijms221810115
- 16.** Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. *A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52: 611-622. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b327ca
- 17.** Stier EA, Engels E, Horner MJ, et al. *Cervical cancer incidence stratified by age in women with HIV compared with the general population in the United States, 2002-2016*. *AIDS*. 2021; 35: 1851-1856. doi:10.1097/QAD.0000000000002962
- 18.** MacDuffie E, Sakamuri S, Luckett R, et al. *Vulvar cancer in Botswana in women with and without HIV infection: patterns of treatment and survival outcomes*. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31: 1328-1334. doi:10.1136/ijgc-2021-002728
- 19.** Hessel NA, Whittemore H, Vittinghoff E, et al. *Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985-2013: a population-based, registry linkage study*. *Lancet HIV*. 2018; 5: e647-e655. doi:10.1016/S2352-3018(18)30179-6
- 20.** Chew EY, Hartman CM, Richardson PA, et al. *Risk factors for oropharynx cancer in a cohort of HIV-infected veterans*. *Oral Oncol*. 2017; 68: 60-66. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.03.004
- 21.** Restivo V, Costantino C, Amato L, et al. *Evaluation of the Burden of HPV-Related Hospitalizations as a Useful Tool to Increase Awareness: 2007-2017 Data from the Sicilian Hospital Discharge Records*. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8: 47. doi:10.3390/vaccines8010047
- 22.** Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. *Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study*. *Lancet HIV*. 2017; 4: e495-e504. doi:10.1016/S2352-3018(17)30125-X
- 23.** Zizza A, Banchelli F, Guido M, et al. *Efficacy and safety of human papillomavirus vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis*. *Sci Rep*. 2021; 11: 4954. doi:10.1038/s41598-021-83727-7
- 24.** Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. *Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: CD009069. doi:10.1002/14651858.CD009069.pub3
- 25.** Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. *Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review*. *BMC Med*. 2018; 16: 110. doi:10.1186/s12916-018-1098-3
- 26.** Lichter K, Krause D, Xu J, et al. *Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in Obstet Gynecol*. 2020; 135: 1489]. *Obstet Gynecol*. 2020; 135: 1070-1083. doi:10.1097/AOG.0000000000003833
- 27.** Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. *Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study*. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 891-898. doi:10.1093/cid/cir1036
- 28.** Firnhaber C, Swarts A, Jezile V, et al. *Human Papillomavirus Vaccination Prior to Loop Electroexcision Procedure Does Not Prevent Recurrent Cervical High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living With Human Immunodeficiency Virus: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial*. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e2211-e2216. doi:10.1093/cid/ciaa1456
- 29.** Gosens KCM, van der Zee RP, van Heukelom MLS, et al. *HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM*. *AIDS*. 2021; 35: 1753-1764. doi:10.1097/QAD.0000000000002928

Nuovi farmaci per nuovi bisogni: dagli studi di fase II ad oggi. New drugs for new needs: from Phase II studies to the present day.

Matteo Cerchiaro, Martina Bavastro, Antonio Di Biagio

Infectious Diseases Unit, Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa,
Genoa, Italy

**Autore
per la corrispondenza:**

Matteo Cerchiaro

Infectious Diseases Unit,
Department of Health
Sciences (DISSAL),
University of Genoa,
16132 Genoa, Italy

matteo.cerchiaro@gmail.com

Keywords:

Nuovi farmaci; HIV;
Long Acting

**Potenziali conflitti
di interesse:** nessuno

JHA 2022; 7(3): 58-61

DOI: 10.19198/JHA31539

Riassunto

L'ART ha reso l'HIV una malattia cronica e questo ha cambiato i bisogni delle persone che vivono con HIV (PLWH). Negli ultimi anni nuovi farmaci antiretrovirali sono stati approvati o sono in fase di approvazione.

In particolare, fostemsavir e ibalizumab sono stati approvati nel paziente *heavily treatment experienced* (HTE), cabotegravir e rilpivirina *long acting* nel paziente in semplificazione; infine, lenacapavir, un inibitore del capsid, è appena stato approvato come farmaco *long acting* nel paziente HTE.

I farmaci in corso di approvazione sono islatravir, un inibitore nucleosidico della traslocazione trascrittasi inversa, MI 254 e MI 937, ovvero inibitori della maturazione, e altri anticorpi monoclonali.

Nel prossimo futuro saranno tante le novità proposte e gli scenari che si apriranno per le PLWH.

Abstract

ART has made HIV a chronic disease and this has changed the needs of PLWH. In recent years new antiretroviral drugs have been approved or are in the process of approval.

In particular, fostemsavir and ibalizumab have been approved in the heavily treatment experienced (THE) patient, while long acting cabotegravir and rilpivirine in the simplification strategies.

The drugs under approval that are lenacapavir a capsid inhibitor, islatravir a nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, MI 254 and MI 937 maturation inhibitors, and monoclonal antibodies.

In the near future, there will be many new proposals and scenarios for PLWH.

Introduzione

L'introduzione della ART ha migliorato la salute, prolungato la vita e ridotto sostanzialmente il rischio di trasmissione dell'HIV (1), tanto che l'HIV/AIDS è ora diventato una malattia cronica curabile. Per questo motivo le persone che vivono con infezione da HIV (PLWH) hanno nuovi bisogni rispetto al passato (2). Recentemente, sono stati pubblicati lavori che hanno dimostrato, tramite survey a scelta multipla, quali sono le priorità di un trattamento antiretrovirale. I risultati dimostrano che la qualità della vita e la riduzione di effetti collaterali sono diventati elementi importanti nell'ultimo decennio (3,4).

Negli ultimi anni nuovi farmaci antiretrovirali, con meccanismi d'azione differenti, sono stati approvati o sono in fase di approvazione. A causa della pandemia COVID-19 (5) alcuni farmaci hanno subito un rallentamento dei processi registrativi, ma nei

prossimi mesi anni avremo a disposizione nuove molecole innovative.

Con questo report vogliamo rappresentare in maniera schematica quali sono i nuovi farmaci antiretrovirali che hanno già ottenuto l'autorizzazione alla messa in commercio dagli enti regolatori e quali, invece, sono in corso di approvazione.

**Nuovi farmaci approvati
*Fostemsavir***

Fostemsavir è stato approvato il 30 luglio 2020. Viene somministrato per via orale alla dose di 600mg due volte al giorno (6). Fostemsavir agisce inibendo l'ingresso del virus nei linfociti T-CD4 andando a legarsi alla proteina di superficie gp120 e inibendola. Fostemsavir è quindi un inibitore dell'attacco dei CD4 (7).

La popolazione target per cui è stato autorizzato è quella dei pazienti con infezione da HIV in fallimento viologico (*heavily treatment-experienced*, HTE), in associazione ad altri antiretrovirali.

Ibalizumab

Ibalizumab è l'unico anticorpo monoclonale approvato dalla FDA per il trattamento dell'HIV. Ibalizumab è un inibitore del *post-attachment* diretto al CD4, agisce legandosi al secondo dominio del CD4 dei linfociti T e previene il legame del HIV con i co-recettori CCR5 e CXCR4 (8,9). Ibalizumab viene somministrato per via endovenosa con una dose di carico di 2000 mg, seguito da una dose di mantenimento di 800 mg ogni 14 giorni (10). La popolazione target per cui è stato autorizzato è quella dei pazienti con infezione da HIV in fallimento viologico (HTE), in associazione ad altri antiretrovirali.

Cabotegravi e rilpivirina long acting

Cabotegravir è un inibitore delle integrasi e rilpivirina long acting (LA) è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa. Sono stati approvati in associazione il 18 maggio 2022. Cabotegravir e rilpivirina possono essere somministrati sia per via orale quotidianamente, rispettivamente compresse da 30 mg e 25 mg, sia per via intramuscolare, rispettivamente iniezioni da 600 mg e 900 mg. Per iniziare questo regime long acting, a discrezione del medico, si può effettuare una fase orale di circa un mese (facoltativa), quindi una fase di induzione con la prima coppia di iniezioni seguita a distanza

di un mese dalla seconda, per passare infine alla fase di mantenimento con le coppie di iniezioni effettuate ogni due mesi (11). La popolazione target per cui sono stati approvati è formata dagli adulti in soppressione viologica, in regime stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento viologico a inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e/o inibitori delle integrasi (INSTI).

Lenacapavir

Lenacapavir (LEN) ha l'ambizione di essere *first in class* negli inibitori del capsido. In particolare, a differenza delle precedenti classi di antiretrovirali che agivano su enzimi virali (proteasi (PR), trascrittasi inversa (RT) e integrasi (IN)), lenacapavir agisce inibendo la proteina CA del virus dell'HIV-1 (p24)12, che è elemento essenziale del ciclo di riproduzione virale. Nello specifico, la proteina CA agisce (Figura 1): interagendo con le poliproteine Gag-Gag/pol durante le fasi di assemblaggio del virione, partecipa alla formazione del capsido che costituisce un elemento fondamentale nell'infettività virale e, infine, partecipa al trasporto intracellulare ed interagisce con gli enzimi trascrittasi inversa e integrasi (13). LEN è presente sia in formulazione per via orale (da assumere quotidianamente o una volta alla settimana) che in formulazione sottocutanea (SC) con una emivita di circa sei mesi. Attualmente è in fase II di approvazione con due indicazioni, sia nel paziente naïve sia nel paziente experienced.

Figura 1. Lenacapavir colpisce più fasi del ciclo di replicazione dell'HIV, adattata da Link et al (12).

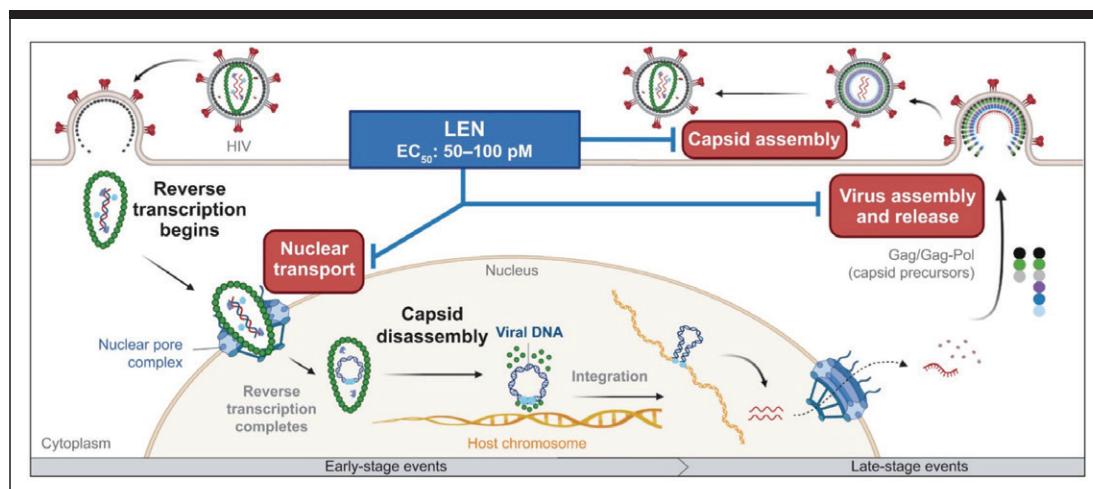
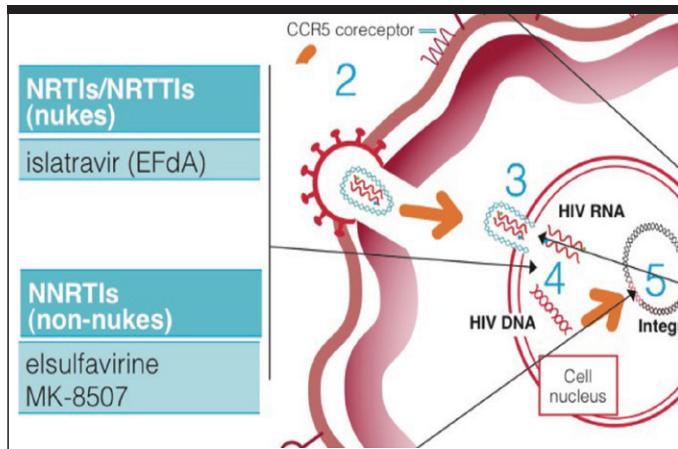


Figura 2. Meccanismo d'azione di islatravir, adattata da Collins (20).

Per quanto riguarda il paziente naïve merita attenzione lo studio “Calibrate” (NCT04143594) (14), randomizzato, *open label* con 182 pazienti arruolati di cui: 52 in terapia con LEN SC in associazione a emtricitabina e tenofovir alafenamide (F/TAF) per le prime ventotto settimane e successivamente in *dual therapy* con LEN SC in associazione a TAF; 53 in terapia con LEN SC in associazione a F/TAF per le prime ventotto settimane e successivamente in *dual therapy* con LEN SC in associazione a bictegravir (B); 52 in terapia con LEN OS in associazione con F/TAF; infine 25 pazienti in terapia con B/F/TAF. L’endpoint primario dello studio era quello di vedere una carica virale <50 copie/ml alla settimana 54. I dati dei quattro gruppi sono positivi ed incoraggianti con un raggiungimento dell’endpoint primario rispettivamente del 90%-85%-85%-92%. Per quanto riguarda gli effetti avversi, nella formulazione orale non sono stati riscontrati né effetti avversi gravi, né effetti avversi che hanno causato la discontinuazione; nella formulazione per via SC è stato segnalato un solo effetto avverso di grado 3 (ovvero la presenza di un nodulo in sede di iniezione) e tre effetti avversi che hanno causato discontinuazione alla prima o alla seconda somministrazione.

Per quanto riguarda invece il paziente experienced merita attenzione lo studio “Capella” (15). Questo era un trial di fase 2/3, con una coorte randomizzata 2 a 1 in doppio cieco, in cui si analizza LEN in aggiunta al regime in fallimento vs placebo fino al giorno 15 e successivamente si valuta LEN in aggiunta all’*optimized background regimen*. L’*endpoint* primario è la riduzione della carica virale HIV-RNA di almeno mezzo logaritmo al giorno 15,

mentre gli *endpoint* secondari sono la valutazione della carica virale (minore di 50 copie/ml e minore di 200 copie/ml) in *snapshot* alla ventiseiesima settimana e alla cinquantaduesima settimana. In questi due *endpoint* secondari, abbiamo una risposta della viremia plasmatica alla ventiseiesima settimana rispettivamente di 81% e 89%.

In conclusione, LEN risulta essere un farmaco innovativo, che avrebbe indicazione sia nel naïve che nel paziente *experienced*, a lunga emivita e per cui sarebbe importante affiancare un farmaco in associazione con le stesse caratteristiche di farmacocinetica, che ne consenta effettivamente di limitare al massimo le somministrazioni l’anno. Al momento è stato approvato solo nel trattamento dei pazienti HTE come farmaco *long-acting* (16).

Farmaci in fase di approvazione *Islatravir*

Islatravir è una nuova molecola appartenente alla famiglia degli inibitori nucleosidici della traslocazione della trascrittasi inversa (NRTTIs, **Figura 2**). Attualmente islatravir è fase di sviluppo, studiato sia come farmaco singolo sia in associazione fissa con la doravirina (DOR). Inoltre, è in corso un trial di fase III per l’utilizzo di islatravir per la prevenzione dell’infezione da HIV (PrEP). Gli studi di approvazione sono stati interrotti per un effetto dose-correlato, ossia la riduzione del numero di linfociti CD4. Clinicamente questo effetto non si è dimostrato rilevante: non è stato riscontrato un aumento delle infezioni o di COVID-19, per cui dopo controlli approfonditi sono ripartite le sperimentazioni sia nel programma di trattamento che nel programma PrEP (17).

Inibitori della maturazione

Un inibitore della maturazione è in fase di sperimentazione, somministrabile sia per via endovenosa che sottocutanea, e quindi presente in formulazione orale (MI 254) ed in forma iniettiva (MI 937). Il meccanismo d’azione di questo farmaco si basa sull’inibizione della sintesi proteica nella fase finale del ciclo di replicazione virale. I trials attualmente in corso coinvolgono pazienti naïve con requisiti precisi:

- HIV RNA \geq 5,000 copie/mL e CD4 \geq 350 cells/mm³ allo screening (Completed Phase II);
- HIV RNA \geq 1,000 copie/mL e CD4 \geq 350 cells/mm³ allo screening (Recruitment Phase II);

È attualmente in studio sia come singola formulazione sia in associazione con molecole già in uso, come dolutegravir. Possibile una formulazione long acting per via intra muscolare in associazione con cabotegravir. Per quanto riguarda lo schema di somministrazione, la proposta iniziale sarebbe di una somministrazione mensile (per via sottocutanea) o ogni due mesi (per via intramuscolare). È inoltre possibile lo sviluppo di una formulazione a somministrazione semestrale (18).

Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali (bnAbs), ormai diventati d'uso comune in malattie infettive dopo la pandemia da SARS-CoV-2, avrebbero come target d'azione, nell'infezione da HIV, l'*envelope* virale. Attualmente sono in corso otto studi sull'efficacia antivirale degli anticorpi monoclonali; si tratta di studi sulla loro capacità di aggredire ed eliminare *reservoir* virali in terapia di combinazione, e di studi sull'efficacia di mantenimento della viremia sop-

pressa in caso di sospensione della terapia antiretrovirale. Per quanto riguarda lo schema di somministrazione, la proposta cui si sta lavorando sarebbe di una somministrazione mensile (per via sottocutanea), ogni tre mesi (per via intramuscolare) e ogni sei mesi per via endovenosa.

Di certo il principale vantaggio di questa nuova formulazione sarebbe la possibilità di somministrare il farmaco con cadenza semestrale (due volte l'anno) (19).

Conclusioni

Nel prossimo futuro tante saranno le novità proposte e gli scenari che si apriranno per quanto riguarda la terapia dell'infezione da HIV.

Ciò che già si sa è che il trattamento dell'HIV va verso formulazioni *long acting* che possano essere somministrate anche fino a un massimo di due volte l'anno.

Questo chiaramente avrebbe un impatto sull'aderenza terapeutica dei pazienti e sulla riduzione dello stigma legato alla malattia. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Deeks SG, Lewin, SR Havlir DV. *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*. The Lancet 2013; 382: 1525–33.
2. Antela A, Rivero A, Libre JM, Moreno S, the RET group. *Redefining therapeutic success in HIV patients: an expert view*. J. Antimicrob. Chemother. 2021; 76: 2501–18.
3. Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J, Nübling M. *Patient preferences for HIV/AIDS therapy - a discrete choice experiment*. Health Econ Rev. 2013; 3: 14.
4. Gazzard B, Ali S, Mühlbacher A, et al. *Patient preferences for characteristics of antiretroviral therapies: results from five European countries*. J Int AIDS Soc. 2014; 17: 19540.
5. Fidler S, Lewin S, Deeks S, et al. *HIV cure research in the time of COVID-19 - Antiretroviral therapy treatment interruption trials: A discussion paper*. J Virus Erad 2021; 7: 100025.
6. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. *Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection*. N Engl J Med 2020; 382: 1232–43.
- 7 Cahn P, Fink V, Patterson P. *Fostemsavir: a new CD4 attachment inhibitor*. Curr Opin HIV AIDS 2018; 13: 341–5.
- 8 Iacob SA, Iacob DG. *Ibalizumab Targeting CD4 Receptors, An Emerging Molecule in HIV Therapy*. Front Microbiol 2017; 8: 2323.
- 9 Riccardi N, Berruti M, Del Puente F, Taramasso L, Di Biagio A. *Ibalizumab and Fostemsavir in the Management of Heavily Pre-Treated HIV-infected Patients*. Recent Patents Anti-Infect Drug Disc 2019; 13: 190–7.
- 10 Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. *Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1*. N Engl J Med 2018; 379: 645–54.
- 11 Agenzia Italiana del Farmaco. *Vocabria – Riassunto delle caratteristiche del prodotto*. Last access August 2022 at: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004834_049281_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b13
- 12 Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. *Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule*. Nature 2020; 584: 614–8.
- 13 Freed EO. *HIV-1 assembly, release and maturation*. Nat Rev Microbiol 2015; 13: 484–96.
- 14 Gupta S, Sims J, Brinson C, et al. *Lenacapavir as part of a combination regimen in treatment naïve PWH: week 54 results*. CROI 2022 12-16 February 2022, virtual Oral abstract 138. Last access on August 2022 at: https://www.natap.org/2022/CROI/croi_74.htm
- 15 Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. *Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection*. N Engl J Med 2022; 386: 1793–1803.
- 16 Highleyman L. European Commission approves first twice-yearly HIV medication. Last access on August 2022 at: <https://www.aidsmap.com/news/aug-2022/european-commission-approves-first-twice-yearly-hiv-medication>
- 17 Markowitz M, Grobler JA. *Islatavir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1*. Curr Opin HIV AIDS 2020; 15: 27–32.
- 18 Dicker J, Jeffrey JL, Protack T, et al. *GSK3640254 Is a Novel HIV-1 Maturation Inhibitor with an Optimized Virology Profile*. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e01876-21.
- 19 Walsh SR, Seaman MS. *Broadly Neutralizing Antibodies for HIV-1 Prevention*. Front Immunol 2021; 12: 712122.
- 20 Collins S. HIV Pipeline 2021. Last access on August 2022 at: <https://i-base.info/htb/wp-content/uploads/2021/09/PIPELINE-Aug-2021.pdf>

Infezioni a trasmissione sessuale durante la pandemia da COVID-19 a Genova, in Italia.

Sexually transmitted infections during the COVID-19 pandemic in Genoa, Italy.

Ilaria Salvi MD^{1,2}, Giulia Ciccarese MD, PhD¹, Rebecca Donadoni MD^{1,2}, Samuele Boldrin MD^{1,2}, Francesco Drago MD¹, Aurora Parodi MD^{1,2}

¹ DI.S.Sal., Section of Dermatology, University of Genoa, Genoa, Italy;

²Dermatology Unit, Policlinico San Martino, Genoa Italy.

Corresponding author:

Giulia Ciccarese

Dermatology Unit,
Policlinico San Martino,
Largo Rosanna Benzi 10,
16132 Genova, Italy.
Tel. 0039 3208111421.
Fax 0039 0105556509.

giuliaciccarese@libero.it

Keywords:

COVID-19 Pandemic,
Sexually Transmitted
Infections, Syphilis, Human
Papillomavirus Infection

Conflict of interest:

None

JHA 2022; 7(3): 62-64

DOI: 10.19198/JHA31540

Dear Editor,

the Coronavirus Disease 19 (COVID-19) pandemic has had a dramatic impact on both social habits and healthcare. The effects of the pandemic, and of the control measures to contain it, on other infectious diseases are still under investigation.

We conducted a retrospective observational study with the aim of comparing the prevalence of the sexually transmitted infections (STIs) that have been diagnosed before and during the COVID-19 pandemic. Gender, age of the patients and new STIs diagnoses have been recorded. The patients visited only for follow up of a pre-existing STIs (for example for monitoring of syphilis serology or of condylomas therapy) have been included in the patients' number but not in the new STIs diagnosis number.

We used the chi-square statistic test to compare data of the two periods, considering p<0.05 as significant.

We reviewed the medical records of the patients visited in the STIs outpatient clinic of the Dermatology Unit, S. Martino Hospital, Genoa, Italy, in the period between January 1st 2019 and February 29th 2020 (pre-pandemic period) and that of the patients visited between March 1st 2020 and April 1st 2021 (pandemic period). During the pre-pandemic year we visited 428 patients, 262 males (61%) and 166 females (39%), with a mean age of 41.7 (range 17-86); the number of new STIs was 375. During the pandemic period, we visited 343 patients, 227 males (66%) and 166 females

(34%), with a mean age of 41.5 (range 13-91); the number of new STIs was 322.

The most common diagnoses were: during the pre-pandemic period, anogenital condylomas (78/375, 21% of all diagnoses), syphilis (38/375, 10% of all diagnoses), bacterial vaginosis (39/375, 10% of all diagnoses); during the pandemic period anogenital condylomas (49/322, 15% of all diagnoses), high-risk Human Papillomavirus (HR-HPV) anal infections (45/322, 14% of all infections), bacterial vaginosis (39/322, 12% of all diagnosis) and syphilis (35/322, 11% of all diagnoses) (**Table 1**). As regards the most common diagnoses, anogenital condylomas were the most frequent disease recorded in both time periods with a decreasing trend in the prevalence between the pre-pandemic and the pandemic years (although not statistically significant: p>0.05). Concerning syphilis, a slightly higher percentage of diagnoses in the pandemic compared to the pre-pandemic period was observed (although not statistically significant: p>0.05). In both periods, diagnoses of early syphilis (mostly secondary and early latent) were more common than late syphilis.

Regarding the number of HR-HPV anal infections, there was a statistically significant two-fold increase in the pandemic period compared to the previous year (14% versus 7% of the new diagnoses; p<0.05).

The Thin prep pap test method included together with HPV screening test and HR-HPV typing through polymerase chain reaction (PCR), also cytological

Table 1. The most common diagnoses during the pre-pandemic and the pandemic periods (*Absolute numbers and percentages*).

Diagnosis	Diagnoses in PRE-PANDEMIC period (no)	Diagnoses in PRE-PANDEMIC period (%)	Diagnoses in PANDEMIC period (no)	Diagnoses in PANDEMIC period (%)
Anogenital condylomas	78	21%	49	15%
Syphilis	38	10%	35	11%
Bacterial vaginosis	39	10%	39	12%
HR-HPV anal infections	27	7%	45	14%

examination, as previously described (1). As for HR-HPV anal infections, an analogous increasing trend of anal intraepithelial neoplasia (AIN) has been found (from 11% to 15% of all the new diagnoses of HR-HPV infections), with 2 low-grade and 1 high-grade AINs before the pandemic, compared with 5 low-grade and 2 high grade AINs during the pandemic.

Overall, the prevalence of STIs in our study did not significantly change between the pre-pandemic and the pandemic period. This was a surprising finding, since the social isolation measures which were enforced during the pandemic to lower the risk of SARS-CoV-2 spreading could be expected to also affect the rate of STIs. However, the results of this study suggest that the lockdown measures have had little impact on intimate relationships and risky sexual behaviors. Among the most common diagnoses, condyloma was the only one which appeared to be less frequent during the pandemic period compared with the previous year. This may be explained by the relatively benign nature of this infection, which we have frequently managed via telemedicine consultations during the pandemic, in order to limit the number of non-urgent accesses to the hospital. Unlike other acute STIs, as syphilis or HIV, condylomas may have a less limited impact on general health and on psychological well-being, and, as a result, this disease was deemed as less critical and treatable at home.

Noteworthy, we observed a significant increase in the diagnoses of HR-HPV anal infections, which almost doubled during the pandemic. This probably could be related to the greater percentage of males among the patients who visited the clinic during the pandemic, since anal HPV infections are more common among men, especially men who have sex with men (MSM) (2), who are probably more prone for STI checking.

In the literature, data about STIs during the pandemic and the pre-pandemic periods are disparate.

Except for HR-HPV infections, that was not analyzed by other authors, our findings are in line with some studies reporting an increase in acute STIs, including syphilis, in the pandemic compared to the previous periods (3-6).

However, most of these studies only observed a relatively short timeframe (one to eight months), and only considered acute infections.

On the contrary, we investigated the prevalence of STIs in a longer timeframe (one year) and included, besides acute STIs, also asymptomatic infections, such as HR HPV in genital, oral and anal sites, since these are part of our standard screening panel for STIs (1).

It appears that the COVID-19 pandemic, despite the lockdown and the obligation to social distancing, paradoxically, did not inhibit the risky behaviors. We can suppose that the higher concentration of COVID-19 related morbidity and mortality in the elderly, at least at the beginning of the pandemic, made the young adult population feel protected from SARS-CoV-2 infection. Therefore, this younger, more sexually active population cohort did not reduce their risky behaviors (at the same time, increasing the risk of SARS-CoV-2 contagion). Differently from our study, other European and extra-European authors found a decrease in some STIs during the pandemic compared with the pre-pandemic period (7-8).

The authors of such studies admitted that the reduction of the STI cases may be only apparent: it could be the result of social distancing and restrictions on mobility, which decreased the chances of patients of contracting notifiable diseases, as some STIs, or it is possible that STIs cases were underestimated owing to the lowering number of patients attending STIs centers during the pandemic. The reasons given by these authors to justify the decrease in STIs cases during the pandemic, may also be applicable to all the studies carried out in that period.

In conclusion, the recent COVID-19 pandemic has

been a unique opportunity to study the impact of strict social distancing measures on STIs. As suggested by Bonato et al. (5), the increased availability of the internet, combined with the solitude related to social isolation measures, may have encouraged patients to seek sexual encounters online.

Such interactions, once moved “offline”, are usually associated with high-risk sexual behaviors, which could explain the lack of STIs decrease that one might expect and that we reported in this study (5). Our findings suggest that the services provided by sexual health clinics should not be interrupted or reduced even in times of public health crisis. ■

REFERENCES

- 1.** Ciccarese G, Herzum A, Rebora A, Drago F. *Prevalence of genital, oral, and anal HPV infection among STI patients in Italy*. J Med Virol 2017; 89: 1121-24.
- 2.** Benevolo M, Donà MG, Ravenda PS, Chiocca S. *Anal human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions*. Expert Rev Anti Infect Ther 2016; 14: 465-77.
- 3.** Cusini M, Benardon S, Vidoni G, Brignolo L, Veraldi S, Mandolini PL. *Trend of main STIs during COVID-19 pandemic in Milan, Italy*. Sex Transm Infect 2021; 97: 99.
- 4.** Sacchelli L, Viviani F, Orioni G, et al. *Sexually transmitted infections during the COVID-19 outbreak: comparison of patients referring to the service of sexually transmitted diseases during the sanitary emergency with those referring during the common practice*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34: e553-e556.
- 5.** Bonato F, Ferreli C, Satta R, Rongioletti F, Atzori L. *Syphilis and the COVID-19 pandemic: Did the lockdown stop risky sexual behavior?* Clin Dermatol 2021; 39: 710-713.
- 6.** Hung SH, Lin WT, Wang JH, Lai CC. *The impact of COVID-19 on the epidemiology of non-airborne/droplet-transmitted notifiable infectious diseases in Taiwan: A descriptive study*. J Infect Public Health 2022; 15: 1001-5.
- 7.** Tarin-Vicente EJ, Sendagorta Cudos E, Servera Negre G, et al. *Infecciones de transmisión sexual (ITS) durante el estado de alarma por la pandemia de COVID-19 en España*. Actas Dermosifiliogr 2022; 113: 115-22.
- 8.** Maatouk I, Assi M, Jaspal R. *Emerging impact of the COVID-19 outbreak on sexual health in Lebanon*. Sex Transm Infect 2021; 97: 318.

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).



Enough said?

Learn if BIKTARVY is right for your patients.



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

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

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

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

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

