

Co-infezione da SARS-CoV-2 in una coorte di persone con infezione da HIV: un'esperienza monocentrica.

Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV-1: a single-centre experience.

Chiara Russo¹, Rachele Pincino¹, Antonio Di Biagio^{1,2}, Lucia Taramasso², Anna Ida Alessandrini², Elisa Balletto², Marco Camera², Andrea De Maria^{1,2}, Emanuele Delfino², Chiara Dentone², Ferdinando Dodi², Antonio Ferrazin², Daniele Roberto Giacobbe², Giovanni Mazzarello², Malgorzata Mikulska^{1,2}, Laura Ambra Nicolini², Federica Toscanini², Antonio Vena², Federico Baldi¹, Marco Berruti¹, Federica Briano¹, Silvia Dettori¹, Laura Labate¹, Laura Magnasco¹, Michele Mirabella¹, Federica Portunato¹, Chiara Sepulcri¹, Stefania Tutino¹, Sara Mora³, Mauro Giacomini³, Matteo Bassetti^{1,2}.

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

² Division of Infectious Diseases, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

³ Department of Informatics, Bioengineering, Robotics and System Engineering, University of Genoa, Genoa, Italy

Riassunto

Da febbraio 2020 ad oggi diversi autori hanno studiato e descritto il decorso clinico dei pazienti con infezione da HIV e la concomitante infezione con il nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Tra il 24 febbraio e il 15 giugno 2020 quattro pazienti con infezione da HIV e diagnosi certa di infezione da SARS-CoV-2 sono stati registrati nel nostro Ospedale. Di questi quattro pazienti, due avevano un'età maggiore di 65 anni e comorbidità multiple. Uno dei due pazienti over 65 ha avuto una infezione asintomatica da SARS-CoV-2, l'altro è invece deceduto in ospedale dopo ventilazione meccanica non invasiva. Gli altri due pazienti avevano un'età inferiore ai 65 anni ed una anamnesi patologica remota non rilevante. Entrambi i pazienti con età inferiore a 65 anni sono guariti dal COVID-19. Tutti e quattro i pazienti, alla stadiazione per HIV precedente la diagnosi di COVID-19, avevano una conta di linfociti T CD4 > 500/mm³ e HIV-RNA non rilevabile. I dati preliminari della nostra osservazione inducono a considerare che il paziente HIV anche in buon compenso immuno-virologico può essere considerato più a rischio di gravità della polmonite da SARS-CoV-2 se è anziano e con multiple comorbidità, quindi alla stregua dei pazienti non-HIV con patologia COVID-19.

Abstract

Since February 2020, some authors studied and described clinical outcomes of HIV-infected patients with SARS-CoV-2 coinfection.

In our center between February 24, 2020 and June 15, 2020, four HIV-infected patients with definite diagnosis of SARS-CoV-2 infection have been hospitalized.

Two were over 65 years old and had multiple comorbidities. One of them had asymptomatic SARS-CoV-2 infection, the other died in hospital after non-invasive mechanical ventilation.

The other two patients were younger than 65 years and had less or no comorbidities.

They both recovered from COVID-19. All patients had undetectable HIV-RNA load and lymphocyte T CD4 > 500/mm³ at the last pre-COVID-19 visit.

Our preliminary data suggest that HIV-infected patients, even with controlled HIV infection, can be considered at higher risk of severe SARS-CoV-2 pneumonia, if elderly and with multiple comorbidities, such as non-HIV patients with COVID-19.

Autore

per la corrispondenza:

Chiara Russo, MD

Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa, Genoa, Italy
Largo Rosanna Benzi, 10 16132, Genova, Italy

chiara.russo16@icloud.com

Keywords:

HIV, SARS-CoV-2, COVID-19, Antiretroviral therapy

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2020; 5(3): 60-64

DOI: 10.19198/JHA31501

Introduzione

Ad oggi, 28 agosto 2020, la pandemia sostenuta dal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha colpito oltre 24 milioni di

persone nel mondo e oltre 260 mila in Italia, contribuendo alla morte di più di 800 mila individui nel mondo e di oltre 35.000 nel nostro Paese (1). È attualmente noto che genere maschile, età su-

periore ai 65 anni, fumo di sigaretta e comorbidità, quali ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari e respiratorie, sono fattori predittivi di esito sfavorevole nei pazienti affetti da Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (2). Altre caratteristiche cliniche quali aumento dei valori di proteina C reattiva e lattato deidrogenasi, o riduzione della conta linfocitaria, sono stati identificati come predittive di esito sfavorevole (3, 4). Non si conosce però con certezza quale sia il ruolo riservato all'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) nei pazienti con COVID-19 (5,6).

Da più studi è emerso che, nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, non c'è differenza statisticamente significativa di presentazione clinica o di esito tra pazienti con HIV e popolazione generale (7-9). Tuttavia, ci sono pareri discordanti riguardo la mortalità dei pazienti con COVID-19 e infezione da HIV. In un recente lavoro italiano è stato evidenziato che la mortalità dei soggetti con infezione da HIV era minore rispetto a quella dei soggetti HIV-negativi ricoverati nello stesso ospedale (4% vs 17% circa) (6). Una recente analisi sui pazienti ricoverati nel Regno Unito durante la pandemia suggerisce invece che la mortalità da SARS-CoV-2 sia maggiore nei pazienti con HIV rispetto alla popolazione generale (10).

Un ruolo importante nel determinare la presentazione clinica di COVID-19 in pazienti HIV sembra essere svolto dalla conta linfocitaria e in particolare dal numero di linfociti T CD4 (4). Pazienti con linfociti T CD4 < 500/mm³ o percentuale di CD4 < 29% (stadio 2 e 3 secondo la classificazione CDC) hanno maggior rischio di ospedalizzazione, indipendentemente dall'ultima determinazione precedente alla diagnosi di COVID-19. Inoltre, un nadir di CD4 molto basso sembra essere un fattore di rischio associato con sviluppo di forme più severe di COVID-19 (4).

Non è ancora chiaro il ruolo che la terapia antiretrovirale potrebbe avere nei confronti di SARS-CoV-2. Tra le molecole studiate e utilizzate all'inizio della pandemia, lopinavir/ritonavir ha mostrato avere un ruolo marginale nei confronti di SARS-CoV-2 non modificando in maniera significativa il decorso di malattia (11). Per quanto riguarda darunavir, è stato dimostrato che in vitro non ha efficacia antivirale nei confronti di SARS-CoV-2 (12). Tenofovir alafenamide (TAF) e tenofovir disoproxil fumarato (FDT) sono attualmente oggetto di studio in quanto sembra che siano in grado di bloccare l'RNA-polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2 (13,14).

Sebbene due studi in vitro non abbiano dimostrato alcuna attività di tenofovir nei confronti di SARS-CoV-2 (15,16), ci sono dati preliminari promettenti sull'attività che TDF e TAF associati ad emtricitabina (TDF/FTC e TAF/FTC) avrebbero nei confronti di SARS-CoV-2 grazie al trifosfato contenuto nelle molecole (14).

Scopo del nostro studio è descrivere la casistica dei pazienti con infezione HIV e SARS-CoV-2 ricoverati presso il nostro Ospedale.

Metodi

Tutti i pazienti ricoverati per SARS-CoV-2 presso l'Ospedale Universitario San Martino di Genova, sono stati arruolati in un database denominato COVID-19, all'interno della Rete Ligure HIV (www.reteligurehiv.it) (17). L'utilizzo di una piattaforma web capace di catturare i dati anagrafici e di laboratorio in tempo reale ha consentito di arruolare molto rapidamente tutti i pazienti con diagnosi di SARS-CoV-2. Successivamente sono state compilate le cartelle cliniche create appositamente per il monitoraggio clinico dei singoli pazienti, sempre su piattaforma web (18). Sono stati inclusi nel nostro studio tutti i pazienti con età superiore a 18 anni. La diagnosi di SARS-CoV-2 è stata eseguita mediante *Reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) in accordo con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La raccolta dei dati clinici e l'utilizzo dei farmaci off label sono stati effettuati dopo raccolta di consenso informato seguendo il protocollo locale, in accordo con la comunicazione dell'agenzia nazionale del farmaco (ver. 2 del 7 aprile 2020).

Lo studio è stato condotto in accordo ai principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico Regionale (N. Comitato Etico Regionale Liguria 114/2020-ID 10420).

Risultati

Presso il nostro centro sono stati diagnosticati 853 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 al 15 giugno 2020.

Tra i pazienti arruolati, quattro erano già presenti nel database RETELIGURE perché in follow-up per infezione da HIV.

Nella **Tabella 1** sono riportati i dati dei quattro pazienti, evidenziando le caratteristiche cliniche al momento del ricovero, la terapia antiretrovirale in atto e le eventuali modifiche apportate alla stessa, le terapie specifiche per COVID-19 e l'esito.

Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4	Comorbidità croniche
Caratteristiche demografiche				
Età	77	77	55	53
Genere	M	M	F	M
Comorbidità	Ipertensione, diabete mellito, fibrillazione atriale, insufficienza venosa cronica	Carcinoma gastrico metastatico, ipertensione arteriosa, emorragia cerebrale post-traumatica	Ipertensione arteriosa	Anamnesi muta
HIV status				
Anno di diagnosi HIV	1999	2002	2013	2004
Stadiazione Pre-Covid				
T CD4 (cc/mmc - %)	1034 (42.6%)	651 (46%)	768 (39.9%)	754 (33.8%)
CD4/CD8	1.4	1.2	1.7	1.2
Carica virale (copie/mL)	Non rilevato	Non rilevato	Non rilevato	Non rilevato
ART	TAF/FTC/RPV	ABC/3TC/DTG	TAF/FTC/RPV	DTG + DRV/cobi
Stadiazione durante ricovero				
T CD4 (cc/mmc - %)	Dato non disponibile	844 (39.2%)	Dato non disponibile	77 (41.9%)
CD4/CD8	Dato non disponibile	0.9	Dato non disponibile	2
Carica virale (copie/mL)	Dato non disponibile	1.3 x 10 ⁴	Dato non disponibile	Dato non disponibile
ART	TAF/FTC/RPV	ABC/3TC/DTG	TAF/FTC/RPV	DTG + DRV/cobi
Stadiazione Post-Covid				
T CD4 (cc/mmc - %)	Paziente deceduto	Dato non disponibile	626 (39.2%)	Dato non disponibile
CD4/CD8	Paziente deceduto	Dato non disponibile	1.5	Dato non disponibile
Carica virale (copie/mL)	Paziente deceduto	Dato non disponibile	Non rilevato	Dato non disponibile
ART		TAF/FTC + RAL	TAF/FTC/RPV	DTG + DRV/cobi
Caratteristiche cliniche al ricovero				
Durata dei sintomi, giorni	7	12	11	7
Diagnosi	Polmonite	Infezione alte vie respiratorie	Polmonite	Polmonite
Sintomi e segni				
Temperatura	Febbre (38,6°C)	Apiressia	Febbre (38°C)	Febbre (39°C)
Sintomi	Dispnea, tosse con espettorazione, confusione mentale	Astenia	Dispnea, tosse	Tosse, cefalea
Pressione arteriosa (mmHg)	110/70	130/80	110/65	115/95
Frequenza respiratoria (atti/minuto)	30	18	18	26
Frequenza cardiaca (battiti/minuto)	65	70	105	99
Referto radiografia del torace	Interstiziopatia e addensamenti bilaterali	Negativa	Interstiziopatia bilaterale	Addensamenti bilaterali
Saturazione di ossigeno in aria ambiente	SpO2 83%	SpO2 98%	SpO2 96%	SpO2 96%
Rapporto PaO2/FiO2	223	/	/	290
Risultati di laboratorio				
Globuli bianchi (cellule x 10 ⁶ /L)	11480	5580	7380	4820
Linfociti (cellule x 10 ⁶ /L)	1100	1790	1400	1600
Piastri (cellule x 10 ⁶ /L)	163000	244000	241000	11600
LDH (U/L)	407	150	169	265
Proteina C reattiva (mg/L)	119	13	86	82
D-dimero (mcg/L)	642	688	327	244
Ferritina (mcg/L)	970	380	250	712
Procalcitonina (mcg/L)	0,25	0,04	<0,02	0,20
Interleuchina 6 (ng/L)	109,0	7,7	20,4	48,7
Severità dell'infezione all'ingresso in ospedale	Severa	Lieve	Lieve	Moderata
Trattamento e outcomes				
Modifiche nella ART	No	Reintrodotta terapia	No	No
Altre terapie per SARS-CoV-2	Idrossiclorochina	No	Idrossiclorochina	Idrossiclorochina, Oseltamivir
Antibiotici	Ceftarolina	No	Azitromicina	Ceftarolina
Corticosteroidi o tocilizumab	Metilprednisolone	No	No	Tocilizumab e.v.
Accesso in terapia intensiva	No	No	No	No
Necessità di ventilazione meccanica invasiva o non-invasiva	Non-invasiva	No	No	No
Lunghezza del ricovero (giorni)	13	44	1	7
Guarito da COVID-19	No	Si	Si	Si
Sopravvivenza alla dimissione	No	Si	Si	Si
Sopravvivenza a 30 giorni	No	Si	Si	Si

Tabella 1. Caratteristiche e sintomi dei pazienti HIV con infezione da SARS-CoV-2.

Legenda: tenofovir alafenamide/emtricitabina/rilpivirina (TAF/FTC/RPV); abacavir/lamivudina/dolutegravir (ABC/3TC/DTG); dolutegravir + darunavir/cobicistat (DTG + DRV/cobi), tenofovir alafenamide/emtricitabina + raltegravir (TAF/FTC + RAL); terapia antiretrovirale (ART)

Dei quattro pazienti tre erano maschi, due di età superiore ai 65 anni e con pluri-comorbidità.

Per quanto riguarda lo status HIV, alla visita precedente l'ospedalizzazione tutti e quattro avevano HIV-RNA non rilevabile, conta di linfociti T CD4 > 500/mmc (percentuale \geq 33,8%) e rapporto CD4/CD8 \geq 1,2. Due pazienti erano in terapia con tenofovir alafenamide/emtricitabina/rilpivirina (TAF/FTC/RPV), uno con abacavir/dolutegravir/lamivudina (ABC/DTG/3TC), uno con inibitore dell'integrasi (dolutegravir, DTG) associato a inibitore delle proteasi (darunavir/cobicistat, DRV/cobi).

Solo nel paziente 2 è stata modificata la terapia antiretrovirale (ART) passando da ABC/DTG/3TC a TAF/FTC + raltegravir (RAL) al momento della dimissione.

Il cambio era stato dettato dall'incremento della HIV-RNA durante la fase di malattia da COVID-19, infatti alla stadiazione eseguita durante il ricovero si è assistito ad aumento della HIV-RNA fino a $1,3 \times 10^4$ copie di HIV-RNA/mL, ma soprattutto per la gestione delle interazioni farmacologiche dei farmaci somministrati in reparto e alla dimissione. Non abbiamo dati sullo status HIV dopo la dimissione. Questo in quanto il paziente, dopo circa 3 mesi dalla guarigione da COVID-19, è stato ricoverato in hospice dove è deceduto per complicanze legate all'adenocarcinoma gastrico. Per quanto riguarda le manifestazioni di COVID-19, la presentazione clinica all'ingresso in ospedale erano le seguenti: il paziente 1 aveva frequenza respiratoria (FR) 30 atti/min, saturazione di ossigeno (SpO₂) 83%, necessità di ventilazione meccanica non invasiva; il paziente 2 aveva FR 18 atti/min, SpO₂ 98%; il paziente 3 aveva FR pari a 18 atti/min, SpO₂ 96%; il paziente 4 aveva FR pari a 26 atti/min, SpO₂ 96%.

Ad eccezione del paziente 2 (asintomatico per COVID-19), a tutti i pazienti sono stati somministrati idrossiclorochina 400 mg x 2/die e terapia antibiotica (ceftriaxone 600 mg x 2/die o azitromicina 500 mg/die) per il riscontro di polmonite alla radiografia del torace. Al paziente 1 è stato somministrato metilprednisolone 1 mg/kg/die e al paziente 4 tocilizumab 8 mg/kg in mono-somministrazione per via endovenosa.

Discussione

Dalla nostra esperienza, limitata dal fatto che solo quattro pazienti con co-infezione da HIV e SARS-CoV-2 siano afferiti presso il nostro Ospedale, è emerso che tre pazienti sono guariti da COVID-19 mentre uno è deceduto. Tra i pazienti ricoverati per COVID-19 presso il nostro centro, non è stato possibile confrontare gli esiti dei pazienti con HIV con quelli dei pazienti senza HIV visto l'esiguo numero del primo gruppo. Tuttavia, dai dati raccolti si può pensare che il paziente HIV con una conta di CD4 > 500/mmc e HIV-RNA non rilevato sia a maggiore rischio di infezione grave da SARS-CoV-2 quando anziano e con comorbidità multiple, alla stregua dei pazienti con COVID-19 nella popolazione generale.

Da alcuni studi è addirittura emerso che i pazienti con HIV siano stati colpiti in percentuale minore dal SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale e con manifestazioni cliniche più lievi in una percentuale maggiore di casi (6,13). Sono state formulate alcune ipotesi per spiegare questa differenza di aggressività del SARS-CoV-2 nei confronti dei pazienti con infezione da HIV e non-HIV (13). Mentre ci sono opinioni contrastanti riguardo al ruolo protettivo che la terapia antiretrovirale potrebbe avere nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2, sembra che la disregolazione cronica del sistema immunitario svolga un'azione importante nel contrastare la sindrome sostenuta da SARS-CoV-2 (13). Proprio questa disregolazione, che si ha anche nei pazienti con infezione controllata dalla ART, potrebbe contrastare la risposta infiammatoria mediata da citochine e altri fattori che giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi di COVID-19. A sostegno di questa ipotesi è stato osservato che pazienti oncologici in chemioterapia o in terapia immunosoppressiva mostravano sintomi più lievi in caso di COVID-19 rispetto alla popolazione generale (13). Al contrario, una bassa conta di linfociti T CD4 potrebbe giocare un ruolo sfavorevole facilitando l'infezione da SARS-CoV-2 (4).

Per capire meglio il ruolo che questi elementi svolgono nei confronti di SARS-CoV-2 nei pazienti con HIV, sarebbero determinanti lavori multicentrici con casistiche più ampie che consentano di fare un confronto appropriato con la popolazione generale con COVID-19. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Worldometer, Coronavirus Update (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>). Data ultimo accesso 28/08/2020.
2. Zhaohai Zheng, Fang Peng, Buyun Xu et al. *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis*. J Infect. 2020; 81: e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
3. Wynants L, Van Calster B, Bonten M, et al. *Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal*. BMJ 2020; 369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328

4. Di Biagio A, Ricci E, Calza L et al. *Factors associated with hospital admission for COVID-19 in HIV patients*. AIDS. 2020. doi: 10.1097/QAD.0000000000002663.
5. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F et al. *COVID-19 in patients with HIV: clinical case series*. Lancet HIV. 2020; 7: e314-e316. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9.
6. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A et al. *Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019*. Clin Infect Dis. 2020; 14: ciaa579. doi: 10.1093/cid/ciaa579.
7. Calza L, Bon I, Tadolini M et al. *COVID-19 in patients with HIV-1 infection: a single-centre experience in northern Italy*. Infection. 2020; 1-5. doi: 10.1007/s15010-020-01492-7.
8. Sigel K, Swartz T, Golden E et al. *Covid-19 and People with HIV Infection: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City*. Clin Infect Dis. 2020 Jun 28:ciaa880. doi: 10.1093/cid/ciaa880
9. Cooper T J, Woodward B L, Alom S, Harky A. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review*. HIV Med. 2020; 10.1111/hiv.12911. doi: 10.1111/hiv.12911.
10. *HIV and COVID-19: a statement on the Open SAFELY pre-print from the British HIV Association (BHIVA), Terrence Higgins Trust (THT), National AIDS Trust (NAT) and NAM aidsmap*. BHIVA, 2020. <https://www.bhiva.org/a-statement-on-the-Open-SAFELY-pre-print>
11. Cao B, Wang Y, Wen D et al. *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*. NEJM. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2001282
12. De Meyer S, Bojkova D, Cinatl J et al. *Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2*. Int J Infect Dis. 2020; 97: 7-10. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.085.
13. Laurence J. *Why Aren't People Living with HIV at Higher Risk for Developing Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)?* AIDS Patient Care STDS. 2020; 34: 247-8. doi: 10.1089/apc.2020.29005.com.
14. Steffen J, Chuanjuan T, Xiaoxu L et al. *Triphosphates of the Two Components in DESCOVY and TRUVADA are Inhibitors of the SARS-CoV-2 Polymerase*. bioRxiv preprint. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.022939>.
15. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P et al. *Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro*. Antiviral Res 2020; 178: 104786.
16. Xie X, Muruato AE, Zhang X et al. *A nanoluciferase SARS-CoV-2 for rapid neutralization testing and screening of anti-infective drugs for COVID-19*. bioRxiv 2020.06.22.165712; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165712>
17. Giannini B, Riccardi N, Cenderello G , Di Biagio A, Dentone C, Giacomini M. *From Liguria HIV Web to Liguria Infectious Diseases Network: How a Digital Platform Improved Doctors' Work and Patients' Care*. AIDS Res Hum Retroviruses. 2018; 34: 239-240. doi: 10.1089/aid.2017.0064. Epub 2018 Feb 21
18. Vena A, Giacobbe DR, Di Biagio A, et al. *Clinical characteristics, management, and in-hospital mortality of patients with COVID-19 In Genoa, Italy*. Clin Microbiol Infect. 2020; doi:10.1016/j.cmi.2020.07.049

