

JHA

Journal of HIV and Ageing

- Pag 1 | Disuguaglianze sanitarie e malattie infettive: molto ancora da fare.
| *Paolo Bonfanti*
- Pag 3 | Survey italiano sull'atteggiamento dei clinici verso l'infezione tubercolare latente nelle persone che vivono con HIV.
| *Luca Caiazzo*
- Pag 7 | Infezione da HIV e popolazione straniera: necessità di un SSN realmente inclusivo.
| *Jacopo Testa*
- Pag 10 | "Continuum Assistance of virally suppressed HIV-positive patients: Research and Evaluation of new paradigms of care" (C.A.R.E.) project. Retention in care and quality of life in virologically suppressed HIV-population.
| *Maurizio D'Abbraccio*
- Pag 18 | Origine multifattoriale dell'aumento di peso in una persona con HIV ricevente cART: descrizione di un caso clinico.
| *Vincenzo Lai*

JHA

Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2021 Volume 6 – Numero 1 – marzo 2021

Editors-in-chief (Executive Editors)

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

Associate Editors

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

Editorial Committee

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

Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

Editor

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

Managing Director

Andrea Benzoni

Editorial Coordinator

Tiziana Quirino

Graphic

Concreo Srl, Varese

Printing

AGF Spa, Sesto Uteriano (MI)



ACID FREE

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

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

ISSN 2499-3638
Journal of HIV and ageing



DISPONIBILE IN CLASSE H¹



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

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

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

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

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Disuguaglianze sanitarie e malattie infettive: molto ancora da fare.

Health inequalities and infectious diseases: much more to do.

Paolo Bonfanti

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale San Gerardo, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Monza; Università Milano-Bicocca

Da sempre è noto come molte malattie infettive attingano le loro origini nella povertà e nelle disuguaglianze sociali.

La letteratura ha continuato a crescere studiando questo legame, collegando determinanti sociali della salute tra cui povertà, etnia, emarginazione sociale, ambiente fisico e altri fattori alle malattie infettive, tra cui influenza, malaria, tubercolosi, Ebola e altre malattie (1-3).

Nell'odierna società globale tale fenomeno è esacerbato dal fatto che le epidemie di malattie infettive possono diffondersi rapidamente in tutto il mondo, alimentate dalla rapidità con cui viaggiamo attraverso i confini e i continenti.

La recente pandemia da SARS-CoV-2 costituisce un esempio eclatante e drammatico di questo fenomeno e di quanto le disparità sociali influenzino l'outcome della malattia.

In particolare, è emerso come in molte aree degli Stati Uniti le persone afroamericane o nere o ispaniche contraggono la SARS-CoV-2 a tassi più elevati e hanno maggiori probabilità di morire: a Chicago, oltre il 50% dei casi di COVID-19 e quasi il 70% dei decessi da COVID-19 hanno coinvolto individui neri, anche se i neri sono solo il 30% della popolazione. In Louisiana, il 70,5% dei decessi si è verificato tra le persone di colore, che rappresentano il 32,2% della popolazione dello stato.

A New York, che è diventata l'epicentro dell'epidemia negli Stati Uniti d'America, questo onere sproporzionato viene convalidato di nuovo nelle minoranze sottorappresentate, in particolare i neri e anche gli ispanici, che hanno rappresentato il 28% e il 34% dei decessi, rispettivamente (rappresentanza della popolazione: rispettivamente 22% e 29%) (4).

Anche l'infezione da HIV e l'AIDS sono state un

ambito dove le disuguaglianze sociali ed economiche hanno condizionato il controllo della diffusione epidemica e l'enorme differenza in termini di mortalità tra alcuni paesi nel mondo: si pensi a quanto queste differenze ancora incidano in alcune aree del mondo, a titolo di esempio alla situazione dell'Africa sub-sahariana.

Tuttavia, i determinanti sociali che influenzano la cura, la presa in carico e l'outcome delle malattie infettive non riguardano solo i paesi in via di sviluppo ma possono caratterizzare l'assistenza in alcuni ambiti anche in paesi come l'Italia.

Si veda a tal proposito l'articolo di Jacopo Testa (5) sul presente numero di JHA, che analizza il fenomeno dell'accesso alle cure dei migranti affetti da infezione da HIV.

Nonostante un miglioramento del livello di integrazione della popolazione migrante, la fruizione delle risorse sanitarie rimane spesso inadeguata, soprattutto in termini di programmi di screening e prevenzione, con conseguenti divari nell'incidenza delle patologie e loro esiti.

Riguardo allo screening della tubercolosi, Caiazzo et al. riportano i risultati emersi da un questionario proposto ai membri di SIMIT tra dicembre 2019 e gennaio 2020, relativo alle opinioni sulle linee guida sulla tubercolosi latente e alla loro implementazione nei centri che si occupano di questa infezione nei pazienti con HIV (6).

Completano questo numero un'indagine sulla qualità della vita negli adulti con infezione da HIV stabilmente viro-soppressa, mirata a rilevare precocemente eventuali barriere all'aderenza terapeutica (D'Abbraccio et al. (7)), e un caso clinico che dettaglia l'origine multifattoriale dell'aumento di peso in un paziente HIV-positivo in terapia antiretrovirale (Lai et al. (8)). ■

**Autore
per la corrispondenza:**

Paolo Bonfanti
Unità Operativa Complessa
di Malattie Infettive
ASST di Monza,
Ospedale San Gerardo
Dipartimento di Medicina e
Chirurgia
Università Milano Bicocca
Via Pergolesi 33, Monza

paolo.bonfanti@unimib.it

Keywords:
HIV, COVID-19,
Tuberculosis

**Potenziati conflitti
di interesse:**
nessuno.

JHA 2021; 6(1): 1-2

DOI: 10.19198/JHA31507

BIBLIOGRAFIA

1. Farmer P. *Social inequalities and emerging infectious diseases*. Emerg Infect Dis 1996; 2: 259-69.
2. Uscher-Pines L, Duggan PS, Garoon JP, Karron RA, Faden RR. *Social justice and disadvantaged groups*. Hastings Cent Rep 2007; 37: 32-9.
3. *Global Report for Research on Infectious Diseases of Poverty*. WHO 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564489_eng.pdf?ua=1
4. Yancy CW. COVID-19 and African Americans. JAMA 2020; 323:1891-2.
5. Testa J, Pizzi MG, Cocco N, Marchese V, Sabbatini F. *Infezione da HIV e popolazione straniera: necessità di un SSN realmente inclusivo*. JHA 2021; 6: 7-9.
6. Caiazzo L, Pontolillo M, Auricchio A, et al. *Survey italiano sull'atteggiamento dei clinici verso l'infezione tubercolare latente nelle persone che vivono con HIV*. JHA 2021; 6: 3-6.
7. D'Abbraccio M, Penta V, Carleo MA, et al. *"Continuum Assistance of virally suppressed HIV-positive patients: Research and Evaluation of new paradigms of care" (C.A.R.E.) project*. Retention in care and quality of life in virologically suppressed HIV-population. JHA 2021; 6: 10-7.
8. Lai V, De Vito A, Piu C, Madeddu G. *Origine multifattoriale dell'aumento di peso in una persona con HIV ricevente cART: descrizione di un caso clinico*. JHA 2021; 6: 18-21.

Survey italiano sull'atteggiamento dei clinici verso l'infezione tubercolare latente nelle persone che vivono con HIV.

Italian survey on clinicians' approach to Latent Tubercular Infection in people living with HIV.

Luca Caiazzo, Michela Pontolillo, Antonio Auricchio, Alessandro Brandimarte, Francesca Vignale, Claudio Ucciferri, Jacopo Vecchiet, Katia Falasca

Clinica di Malattie Infettive Policlinico SS Annunziata- Università d'Annunzio-Chieti-Pescara

Riassunto

La tubercolosi è una delle maggiori cause di morte prevenibile fra la popolazione HIV nel mondo.

Le linee guida (LG) WHO e della SIMIT raccomandano di studiare e trattare tutti gli individui HIV positivi con un'infezione tubercolare latente (LTBI). Lo scopo di questo studio è valutare le opinioni e gli atteggiamenti in pratica clinica dei medici italiani che si occupano di HIV su LTBI. Dal 1° dicembre 2019 al 31 gennaio 2020 è stato pubblicato un questionario online, invitando tutti i soci della SIMIT a compilarlo.

Ottanta medici hanno compilato il questionario, da tutta Italia. I risultati hanno mostrato che la maggioranza dei medici che si occupano di HIV pensa che le raccomandazioni delle LG siano evidence-based e utili per la pratica clinica. Tuttavia, solo il 52.5% del nostro campione adotta le raccomandazioni e 16.3% lo fa solo parzialmente. Questa survey sullo screening della LTBI in PLWH ha rivelato una eterogeneità nelle strategie adottate dai medici italiani esperti di HIV ed una parziale implementazione delle LG. LG aggiornate, basate sulle evidenze e su protocolli diagnostico-terapeutici condivisi potrebbero portare ad una migliore gestione della LTBI in HIV.

Abstract

Tuberculosis is the leading preventable cause of death among people living with HIV (PLWH) worldwide. The WHO and SIMIT-Italian guidelines recommend to screen and treat all PLWH with latent tuberculosis infections (LTBI). Aim of the study was to evaluate the opinions and clinical approach of Italian HIV physicians on LTBI. From 1st December 2019, an online multiple-choice questionnaire was sent to all members of SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive).

Eighty physicians completed the questionnaire from all over Italy. The results of the survey showed that most HIV-physicians believe the guideline recommendations to be evidence-based and relevant for their daily practice. Nevertheless, only 52.5% of the sample adopt them and 16.3% do it partially. This questionnaire-based survey on LTBI screening in PLWH reveals a significant heterogeneity in the strategies applied by Italian HIV clinicians and a partial implementation of guidelines. Evidence based updated guidelines and shared diagnostic/therapeutic protocols may improve the management of LTBI in PLWH.

Autore per la corrispondenza:

Katia Falasca
Clinica di Malattie Infettive
Policlinico SS Annunziata
Via dei Vestini,
66100 Chieti (CH)

k.falasca@unich.it

Keywords:
Tuberculosis, HIV infection,
Guideline adherence,
Survey, Questionnaire

Potenziati conflitti di interesse: nessuno

JHA 2021; 6(1): 3-6

DOI: 10.19198/JHA31508

Introduzione

La tubercolosi è una delle cause di morte prevenibile a maggior impatto sulla popolazione HIV in tutto il mondo. (1)

Il Tuberculosis report WHO del 2017 evidenziava come le persone con infezione da HIV (PLWH) avessero una probabilità di sviluppare una malattia tubercolare attiva di 23 volte superiore a quella dei soggetti non-HIV. (4)

Le linee guida (LG) WHO del 2018 sull'Infezione Tubercolare Latente (LTBI) e le LG HIV della Società Italiana di Malattie Infettive (SIMIT) del 2017 raccomandano di sottoporre a screening per LTBI tutti

i soggetti HIV positivi, preferibilmente al momento della prima diagnosi di HIV. (2-3)

Tuttavia alcuni studi mostrano come l'implementazione delle LG sia incompleta e frammentaria. (5-7). L'obiettivo principale di questo studio era valutare le opinioni e gli atteggiamenti in pratica clinica dei medici italiani che si occupano di HIV, riguardo lo studio della LTBI nei soggetti HIV positivi.

Materiali e metodi

Per questo motivo è stato ideato un questionario che si componeva di due sezioni: la prima volta ad indagare le opinioni nei riguardi dello studio della

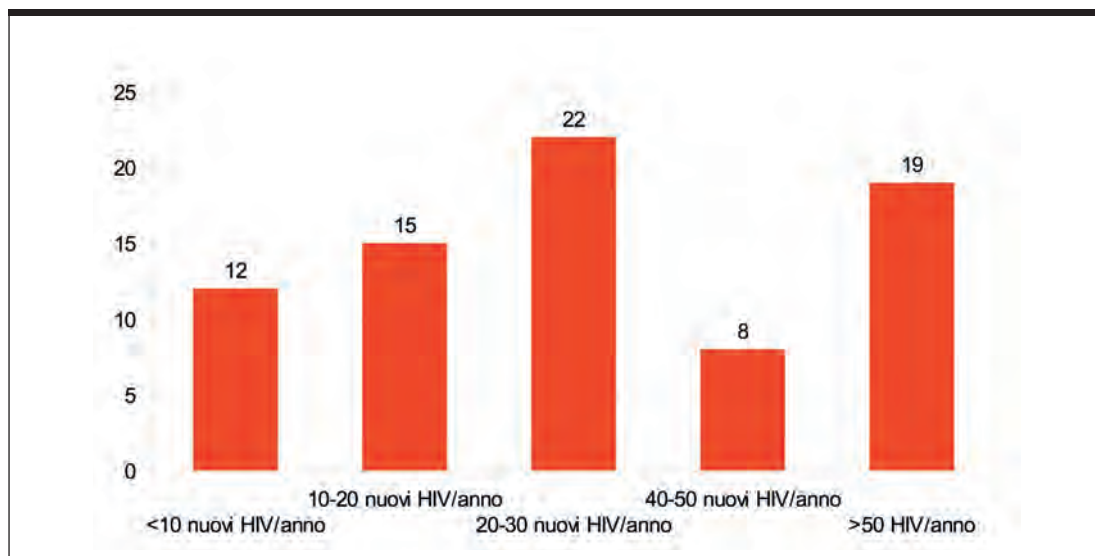


Figura 1. Numero di rispondenti per grandezza del centro HIV di appartenenza.

LTBI da parte degli esperti HIV, la seconda volta ad approfondire le strategie di gestione della LTBI nei soggetti HIV da parte del singolo medico e del centro HIV in cui lavora.

Il questionario è stato reso disponibile online dal 1° dicembre 2019 al 31 gennaio 2020. Si è provveduto a promuoverne la compilazione attraverso una mail diffusa dalla segreteria della SIMIT a tutti i soci.

Risultati

Alla survey hanno partecipato 80 medici, facenti capo a 40 centri che si occupano di HIV, rappresentanti di 14 regioni italiane. La distribuzione dei rispondenti per grandezza del centro HIV, definita come nuove diagnosi HIV/anno, è mostrata in **Figura 1**.

Il 43.8% dei rispondenti dal Nord, il 26.2% dal Centro ed il 28.8% dal Sud.

L'età media dei medici era di 43 +/- 12 anni con un'esperienza media in HIV di 15.5 +/- 10.8 anni.

Il 98.8% ha dichiarato di conoscere le LG, l'82.5% le ritiene utili per la propria pratica clinica ed il 67.5% le considera basate su evidenze scientifiche solide.

Il 52.5% del nostro campione ha affermato che il centro HIV presso cui lavora adotta le raccomandazioni delle LG, il 16.2% lo fa solo in parte; nel 28.8% dei casi ad ogni clinico è lasciata libertà d'azione riguardo questo argomento.

Nel 58.8% dei casi i pazienti vengono studiati per la LTBI alla diagnosi di HIV mentre il 13.8% dei medici

attua uno screening dei pazienti HIV a seconda della presenza di fattori di rischio anamnestici. Nel 56.2% dei casi il clinico decide di studiare il paziente per la LTBI a seconda delle condizioni cliniche del paziente stesso. Nel 18.8% dei casi non viene mai ripetuto uno screening per la LTBI nel corso della vita del paziente. La strategia preferita per lo screening è l'utilizzo del Quantiferon da solo (66.2%), l'11.2% del campione utilizza la Mantoux ed il Quantiferon contemporaneamente mentre la stessa percentuale di medici (11.2%) utilizza questi due esami in maniera sequenziale. La malattia tubercolare attiva viene esclusa mediante criteri clinici, radiologici e microbiologici nella maggioranza dei casi (61.25%) e nel 33.75% tramite l'utilizzo dei criteri clinici e radiologici.

Per quanto riguarda la prescrizione della terapia preventiva, il 30% del campione ha dichiarato di non prescriverla anche a fronte di un test di screening positivo.

I regimi farmacologici maggiormente prescritti per la terapia preventiva sono risultati essere l'isoniazide per 6 mesi (55%), rifampicina ed isoniazide per 3 mesi (25%) e l'isoniazide per 9 mesi (15%).

Il 77.5% dei clinici ritiene che le persone con infezione da HIV non siano sufficientemente informati sul rischio della malattia tubercolare.

Nella quasi totalità del campione (96.2%) non si provvede a consegnare ai pazienti del materiale informativo sull'argomento, ma una percentuale consistente (75.0%) pensa che sarebbe una pratica utile.

Discussione

Questo lavoro consente di conoscere in maniera più approfondita l'applicazione delle LG sulla LTBI nei pazienti HIV in Italia, almeno in maniera parziale, dato che solo una parte dei centri che si occupano di HIV ha risposto. La rappresentazione geografica appare comunque sufficiente dato che 14 regioni sono rappresentate.

I risultati mostrano che i medici italiani che si occupano di HIV nella propria pratica clinica conoscono le raccomandazioni delle LG, una maggioranza di essi le ritiene utili all'attività della propria pratica clinica e basate su evidenze scientifiche sufficientemente solide. Una survey svolta in Olanda rilevava invece come le motivazioni alla base della mancata implementazione delle LG fossero una scarsa conoscenza delle LG stesse ed una percezione, da parte dei medici, che le raccomandazioni fossero poco aderenti alla realtà clinica quotidiana e non sufficientemente basate su evidenze scientifiche. (5)

Un lavoro belga ha evidenziato come l'applicazione delle LG fosse eterogeneo per la percezione, da parte dei clinici, che i metodi di screening per la LTBI fossero poco sensibili nonché per l'alto rischio di eventi avversi legati alla terapia preventiva. Secondo gli autori l'eterogeneità delle pratiche di screening poteva essere frutto di LG nazionali poco aggiornate che non fornivano ai clinici indicazioni abbastanza precise per la gestione della LTBI. (6)

Sebbene la nostra survey abbia rilevato un alto livello di fiducia da parte dei clinici nelle raccomandazioni delle LG, i risultati hanno mostrato che esiste, anche nel nostro paese, una importante eterogeneità nella gestione dello screening e della terapia preventiva della LTBI.

Una Survey svolta negli UK ha mostrato che, nonostante la presenza di LG nazionali, una proporzione relativamente bassa del paese (57.4%) applica delle strategie di screening sistematico; non solo, anche questo lavoro ha rilevato una forte eterogeneità nella gestione dello screening LTBI. In questo studio gli autori sottolineano alcuni aspetti interessanti. La presenza di un'errata percezione del rischio di infezione tubercolare da parte dei clinici e la necessità di valutare in maniera prospettica delle strategie di screening più funzionali al rischio e con un miglior rapporto costo-efficacia. (7)

Conclusioni

Questa survey su LTBI in PLWH ha rilevato una eterogeneità significativa nelle strategie gestionali applicate da parte dei medici italiani che si occupano di HIV ed un'implementazione solo parziale delle LG nazionali ed internazionali sull'argomento, dato peraltro comune ad altri paesi europei. La stesura di LG aggiornate, basate su evidenze scientifiche e su protocolli diagnostico-terapeutici condivisi tra gli esperti potrebbe apportare un miglioramento della gestione della LTBI in PLWH.

QUESTIONARIO

Domande riguardanti il medico /la struttura

1. Quanti pazienti HIV positivi ha in carico la struttura per cui lavora?
2. Quanti anni di esperienza ha nella gestione dei pz HIV positivi?
3. Quante nuove diagnosi di HIV fa approssimativamente la sua struttura ogni anno?
4. La sua struttura dispone di un protocollo interno per quanto riguarda lo screening LTBI e la terapia preventiva in HIV o la strategia varia a seconda del singolo clinico?
5. Quante diagnosi di Malattia tubercolare attiva stima nel suo campione di pazienti HIV ogni anno?
6. Ritiene che le raccomandazioni delle linee guida siano appropriate alla gestione della LTBI nel suo campione di pz HIV?
7. Se ritiene non lo siano in che maniera pensa dovrebbe essere condotta lo screening per LTBI in HIV nel suo contesto?
8. Ritiene fattibile l'applicazione di linee guida per lo studio della LTBI e la terapia preventiva applicabili uniformemente sul territorio nazionale?

Domande riguardanti l'approccio allo screening LTBI

1. Il suo centro applica le raccomandazioni delle LG WHO e italiane sullo screening per l'infezione tubercolare latente in HIV?

2. I pazienti vengono studiati per la LTBI alla diagnosi?

3. Viene praticato uno screening per la LTBI selettivo in base alla valutazione del rischio per LTBI/TB del clinico che ha in cura il paziente? Se sì quali sono i criteri di selezione dei pazienti da sottoporre allo screening?

4. Che strategia viene utilizzata per lo studio della LTBI?

- Solo TST
- Solo Quantiferon
- Entrambi i test simultaneamente
- Strategia sequenziale: se TST positivo esecuzione Quantiferon
- Altro? Specificare.

5. Come viene esclusa la malattia tubercolare attiva nei pazienti con test di screening positivi?

- Clinica+ microbiologia+radiologia
- Clinica+ microbiologia
- Solo clinica
- Solo microbiologia
- Solo radiologia
- Altro: specificare.

6. Viene ripetuto lo screening per LTBI durante il follow-up?

Se sì viene ripetuto a intervalli di tempo prestabiliti

o seguendo criteri di valutazione del rischio? Specificare le motivazioni per la ripetizione dello screening.

7. A tutti i pazienti risultati positivi ai test viene poi consigliata e prescritta la terapia preventiva? Se no indicare quali sono i motivi di mancata prescrizione.

8. Quando viene prescritta la terapia preventiva che regimi farmacologici sono preferiti?

Indicare una percentuale approssimativa affianco ad ogni regime:

- Isoniazide 6 mesi
- Isoniazide 9 mesi
- Rifampicina 4 mesi
- Rifampicina/isoniazide 3 mesi
- Rifapentina/isoniazide settimanale
- Altro: specificare.

9. Viene prescritta una terapia preventiva ai pz dopo un contatto stretto noto con persona affetta da malattia tubercolare attiva?

- Sì, sempre
- Solo se i test risultano positivi
- A seconda del grado di immunodepressione del pz/conta CD4+
- No
- Altro: specificare. ■

BIBLIOGRAFIA

1. *Global tuberculosis report 2015, 20th edition*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/191102>, ultimo accesso in data 28/10/2020
2. World Health Organization. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva, 2018. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/> ultimo accesso in data 28/10/2020
3. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Edizione 2017*. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2696, ultimo accesso in data 28/10/2020
4. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2017*. https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf, ultimo accesso in data 28/10/2020
5. Evenblij K, Verbon A, Leth FV. *Intention of physicians to implement guidelines for screening and treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients in The Netherlands: A mixed-method design*. BMC Public Health, 16: 915. doi:10.1186/s12889-016-3539-2
6. Wyndham-Thomas C, Schepers K, Dirix V, Mascart F, Vooren JV, Goffard J. *Implementation of latent tuberculosis screening in HIV care centres: Evaluation in a low tuberculosis incidence setting*. Epidemiology and Infection, 2015; 144: 703-11. doi:10.1017/S0950268815001594
7. White HA, Miller RF, Pozniak AL, et al. *Latent tuberculosis infection screening and treatment in HIV: Insights from evaluation of UK practice*. Thorax 2017; 72: 180-2. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209063

Infezione da HIV e popolazione straniera: necessità di un SSN realmente inclusivo.

HIV and migrants: challenges and needs for an inclusive health system.

Jacopo Testa^{1,2}, Maria Grazia Pizzi¹, Nicola Cocco³, Valentina Marchese⁴, Francesca Sabbatini⁵

¹ Infectious Diseases Unit, Busto Arsizio Hospital, ASST Valle Olona, Busto Arsizio (VA), Italy.

² Center for Clinical Ethics, Department of Biotechnologies and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy.

³ HIV/TB/Hepatitis Specialist, Médecins Sans Frontières OCBA.

⁴ Division of Infectious and Tropical Diseases, University of Brescia and ASST Spedali Civili, Brescia, Italy.

⁵ Infectious Diseases Unit, San Gerardo Hospital-University of Milano-Bicocca, ASST Monza, Monza (MB), Italy.

Riassunto

La pandemia da SARS-CoV-2 ha evidenziato nuovamente come le malattie infettive interessino l'intero tessuto sociale, colpendo maggiormente le classi più fragili, tra cui i migranti, spesso difficili da raggiungere da parte dei servizi. Le infezioni croniche virali (epatiti ed HIV) sono epidemiologicamente più rilevanti nella popolazione migrante per una maggiore incidenza nelle aree geografiche di provenienza e per la presenza di determinanti di rischio sociali, comportamentali o abitativi nei paesi d'arrivo o durante il percorso migratorio. La diagnosi precoce attraverso programmi di screening e la garanzia di trattamento sono elementi essenziali per ridurre l'impatto dell'infezione da HIV. La salute delle comunità migranti, attraverso la promozione di sistemi sanitari realmente inclusivi, è indissolubilmente legata al benessere e alla salute pubblica di tutti nei paesi d'arrivo. In Italia nonostante un miglioramento del livello di integrazione della popolazione migrante, la fruizione delle risorse sanitarie rimane spesso inadeguata, soprattutto in termini di programmi di screening e prevenzione, con conseguenti divari nell'incidenza delle patologie e loro esiti. La legge italiana garantisce inclusione, ma nella realtà si riscontrano innumerevoli criticità di applicazione, con una notevole disparità a seconda delle varie realtà locali. I decisori di politiche sanitarie dovrebbero prendere in considerazione queste problematiche, in particolare nei prossimi, delicati mesi di gestione della pandemia e di diffusione dei vaccini, per garantirne un accesso equo per le fasce più vulnerabili, inclusi i soggetti migranti affetti da HIV.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic has highlighted how infectious diseases affect the entire society, above all the most vulnerable classes, including migrants, often hard to reach by the health services. Chronic viral infections (hepatitis and HIV) are epidemiologically more relevant in the migrant population due to higher incidences in the countries of origin and to the presence of social, behavioral or housing risk factors in the country of destination or during the migratory pathway. Early diagnosis through screening programs and feasible access to treatment are key points in reducing the impact of HIV infection. The health of migrant communities, through the promotion of really inclusive health systems, is therefore closely connected to welfare and public health for all in host countries. In Italy, despite an improvement in the level of integration of the migrant population, the use of health resources often remains inadequate, especially in terms of screening and prevention programs, with consequent gaps in the incidence of diseases and their outcomes. The Italian law guarantees inclusiveness, but actually many challenges persist, with considerable discrepancies according to the different local situations. Health policy makers should consider these issues, particularly in the next tricky months of pandemic management and vaccines distribution, to ensure equal access for the most vulnerable subjects, including HIV-infected migrants.

Autore per la corrispondenza:

Jacopo Testa
Unità Complessa di Malattie Infettive, Ospedale di Busto Arsizio, ASST Valle Olona, Via A. Da Brescia 1, 21052, Busto Arsizio (VA), Italia.

iltesta69@yahoo.it

Keywords:
HIV, Migrant health, Access to healthcare

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2021; 6(1): 7-9

DOI: 10.19198/JHA31509

La pandemia da SARS-CoV-2 ha evidenziato ancora una volta ed in modo drammatico come le malattie infettive interessino l'intero tessuto sociale, colpendo maggiormente le classi più fragili (1). Tra queste classi si annoverano i migranti, provenienti per la maggior parte da paesi a basso e medio reddito e spesso senza documenti di soggiorno, che riman-

gono "invisibili" alle amministrazioni e pertanto più difficili da raggiungere da parte dei servizi (2).

Le infezioni croniche virali (epatiti ed HIV) sono epidemiologicamente più rilevanti nella popolazione migrante per due motivi: l'incidenza nelle aree geografiche di provenienza, che ne aumenta il rischio di acquisizione pre-migrazione, e la presenza di

determinanti di rischio sociali, comportamentali o abitativi subiti o acquisiti nel paese di destinazione o durante il percorso migratorio. Aumentano infatti le evidenze di acquisizione dell'infezione dopo la migrazione, che in alcuni contesti europei è responsabile del 62% delle diagnosi totali (3).

Le restrizioni all'accesso per i migranti privi di documenti a servizi essenziali come alloggio, occupazione, protezione e giustizia, rappresentano rischi aggiuntivi per contrarre l'HIV, minando il controllo sulla propria salute sessuale e personale con incremento del rischio di violenza sessuale e prostituzione (4). In aggiunta, a causa di numerose barriere legali e politiche locali e di difficoltose condizioni di vita e lavorative, i migranti sieropositivi in Europa sperimentano un ritardo diagnostico sproporzionato e in molti casi non sono in grado di accedere a nessun trattamento (4,5).

I dati europei relativi alle nuove diagnosi di infezione da HIV mostrano un incoraggiante trend globale in riduzione (-17% rispetto al 2009), con tuttavia percentuali considerevoli (42%) in persone originarie di un paese diverso da quello in cui è stata fatta la diagnosi (6). Questi dati sono confermati anche in Italia, dove si registra una diminuzione dell'incidenza delle nuove diagnosi dal 2012 prevalentemente negli italiani, ma con valori sostanzialmente stabili tra gli stranieri (7).

In questa prospettiva, la diagnosi precoce, attraverso programmi di *screening* specificamente mirati alle popolazioni *"hard to reach"*, e la garanzia di trattamento sono elementi critici per ridurre l'impatto dell'infezione da HIV. Essi rappresentano l'unico metodo efficace per ridurre la circolazione di persone potenzialmente contagiose, come dimostrato dai dati sulla non contagiosità dei pazienti persistentemente virosoppressi (8).

La salute delle comunità migranti, attraverso la promozione di una reale inclusività nei sistemi sanitari europei, è quindi indissolubilmente legata a quella di tutti i cittadini dell'UE. Anche le raccomandazioni dell'Agenzia Europea per i diritti fondamentali, suggeriscono l'incremento di ogni sforzo per garantire l'accesso alla terapia antiretrovirale per tutti gli stranieri, compresi i migranti privi di documenti, nel rispetto dei diritti umani e con l'obiettivo di ridurre la circolazione del virus indirettamente anche tra coloro che sono attualmente esclusi dall'assistenza sanitaria.

In Italia il livello di integrazione socioeconomica della popolazione migrante/immigrata è progressivamente migliorato, ma una parte significativa di essa fruisce delle risorse sanitarie in modo inadeguato, soprattutto in termini di programmi di screening e prevenzione, con conseguenti divari nell'incidenza delle patologie e loro esiti. L'Art. 32 della nostra Costituzione rappresenta una disposizione legislativa all'avanguardia, definendo la tutela della salute come diritto fondamentale di ogni "individuo" e come interesse condiviso: *"la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti"*. L'utilizzo del termine "individuo", sottolinea come il diritto alla Salute non sia una prerogativa del "cittadino" italiano, ma di ogni persona presente sul territorio nazionale. Interessante notare come dopo i principi fondamentali elencati nella prima parte, questo sia il solo *"diritto fondamentale"*. L'Italia garantisce pertanto la tutela della salute delle persone non appartenenti all'Unione Europea, anche se sprovviste di titolo di soggiorno, mediante il decreto legislativo *"Testo unico delle disposizioni concernenti la disciplina dell'immigrazione e norme sulla condizione dello straniero"* (DL n.286, 25/07/98; GU Serie Generale n.191, 18/08/98, Supplemento Ordinario n.139; approvato e reso applicativo dal DPR n. 394, 31/08/99; GU Serie Generale n.258 del 03/11/99, Supplemento Ordinario n.190), che disciplina l'accesso al Sistema Sanitario Nazionale (SSN) da parte degli stranieri irregolarmente presenti in Italia, garantendo:

- Cure ospedaliere urgenti ed essenziali, ancorché continuative, comprese quelle erogate in regime di day-hospital e pronto soccorso (inclusendo pertanto le prestazioni che non possono essere differite senza pericolo per la vita o danno per la salute della persona).
- Cure ambulatoriali urgenti ed essenziali, ancorché continuative per malattia e infortunio, i programmi di medicina preventiva (comprese le vaccinazioni previste dai piani sanitari) e di riabilitazione post-infortunistica, gli interventi di riduzione e prevenzione del danno rispetto ai comportamenti a rischio, nonché i programmi di tutela della salute mentale. Sono tutelate pertanto anche le prestazioni sanitarie, diagnostiche e terapeutiche, relative a patologie che nel tempo potrebbero determinare maggiore danno alla salute o rischi per la vita

(complicanze, cronicizzazioni o aggravamenti); sono considerate a carattere preventivo anche le prestazioni erogate dai Servizi per le Tossicodipendenze (SerT) e le prestazioni necessarie alla cura di soggetti affetti da infezione da HIV.

- La tutela sociale della gravidanza e maternità, a parità di condizioni con le cittadine italiane e la tutela della salute del minore.
- La profilassi, diagnosi e cura delle malattie infettive ed eventuale bonifica dei relativi focolai.

Per questi pazienti, l'erogazione di tali prestazioni è subordinata al rilascio di un codice identificativo a sigla STP (Straniero Temporaneamente Presente), riconosciuto su tutto il territorio nazionale, previa sottoscrizione della dichiarazione di indigenza.

I cittadini dell'Unione Europea non residenti in Italia, che non hanno i requisiti per l'iscrizione obbligatoria al SSN e non sono assistiti dagli Stati di provenienza (essenzialmente quelli privi di Tessera Europea di Assicurazione Malattia (TEAM) o modelli analoghi), sono tenuti a pagare la prestazione che viene loro erogata. Se impossibilitati a pagare la prestazione perché indigenti, hanno formalmente diritto alle medesime prestazioni di cui sopra, previa erogazione del codice ENI (Europeo Non Iscritto), analogo al codice STP (Rep. Atti n. 255/CSR del 20/12/2012. GU Serie Generale n.32 del 07/02/13 – Suppl. Ordinario n.9.).

Tuttavia, l'inclusione/inclusività che sulla carta è garantita trova nella realtà innumerevoli criticità di applicazione, con una notevole disparità a seconda delle

varie realtà locali. Il diritto all'assistenza sanitaria (*de jure*) non si riflette infatti automaticamente nella sua fruizione (*de facto*). L'accessibilità dei servizi sanitari e la loro effettiva organizzazione sono un tema molto dibattuto non solo per la popolazione straniera, ma anche per gli stessi cittadini italiani. Gli stranieri però, trovandosi con maggior frequenza in condizione di marginalità sociale e con difficoltà aggiuntive (comprensione linguistica, aspettative culturalmente determinate, frequenti complicazioni burocratiche), sono spesso ostacolati nella fruizione effettiva del diritto alla salute.

In aggiunta, la pandemia da COVID-19 pone ulteriori ostacoli per il pieno accesso alle cure per ai soggetti migranti, in particolare per gli individui affetti da HIV, che possono riscontrare barriere e difficoltà nell'esecuzione di test diagnostici e di follow-up, nonché nell'approvvigionamento dei farmaci antiretrovirali (9). Di fatto, COVID-19 rischia di rappresentare un ennesimo "double burden" per i soggetti migranti affetti da HIV (10). I decisori di politiche sanitarie dovrebbero prendere in considerazione tutte queste problematiche, in particolare nei prossimi, delicati mesi di gestione della pandemia e di diffusione dei vaccini, per garantirne un accesso equo per le fasce più vulnerabili, inclusi i soggetti migranti affetti da HIV.

Solo un Sistema Sanitario Nazionale pubblico ed inclusivo che raggiunga anche le frange di popolazione più marginalizzate può ambire quindi a raggiungere un duplice obiettivo: la tutela della salute dei più vulnerabili e il benessere di tutta la società. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Fiorini G, Rigamonti AE, Galanopoulos C, et al. *Undocumented migrants during the COVID-19 pandemic: socio-economic determinants, clinical features, and pharmacological treatment*. J Public Health Res 2020; 9: 1852.
2. Malmusi D, Borrell C, Benach J. *Migration-related health inequalities: showing the complex interactions between gender, social class and place of origin*. Soc Sci Med 2010; 71: 1610-19.
3. Fakoya I, Álvarez-del Arco D, Woode-Owusu M, et al. *A systematic review of post-migration acquisition of HIV among migrants from countries with generalised HIV epidemics living in Europe: implications for effectively managing HIV prevention programmes and policy*. BMC Public Health 2015; 15: 561.
4. Deblonde J, Sasse A, Del Amo J, et al. *Restricted access to antiretroviral treatment for undocumented migrants: a bottle neck to control the HIV epidemic in the EU/EEA*. BMC Public Health 2015; 15: 1228.
5. Ridolfo AL, Oreni L, Vassalini P, et al. *Effect of Legal Status on the Early Treatment Out-comes of Migrants Beginning Combined Antiretroviral Therapy at an Outpatient Clinic in Milan, Italy*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017; 75: 315-21.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 – 2018 data*. Stoccolma, 2019.
7. ISS. *Notiziario dell'Iss (Volume 32 - Numero 10 2019) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2018*. Roma, 2019.
8. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. *Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study [published correction appears in Lancet HIV 2018; 5: e545]*. Lancet HIV 2018; 5: e438-e447.
9. Ahmed A, Dujaili J, Sandhu AK, Hashmi FK. *Concerns of HIV-positive migrant workers in COVID-19 pandemic: A call for action*. J Glob Health 2020; 10: 020342.
10. Lodge W 2nd, Kuchukhidze S. *COVID-19, HIV, and Migrant Workers: The Double Burden of the Two Viruses*. AIDS Patient Care STDS 2020; 34: 249-50.

Progetto (C.A.R.E.): "Gestione assistenziale di pazienti HIV positivi in soppressione virologica: ricerca e valutazione di un nuovo paradigma di cura.

"Continuum Assistance of virally suppressed HIV-positive patients: Research and Evaluation of new paradigms of care" (C.A.R.E.) project. Retention in care and quality of life in virologically suppressed HIV-population.

**Maurizio D'Abbraccio¹, Valentina Penta², Maria Aurora Carleo¹, Valentina Iodice³,
Orsola Tambaro², Pietro Rosario¹, Rosaria Viglietti² and Vincenzo Esposito¹**

¹UOC Immunodeficienze e Malattie Infettive di Genere P.O. Cotugno-AO dei Colli Napoli, Italy

²UOC Infezioni Sistemiche e dell'immunodepresso P.O. Cotugno-AO dei Colli Napoli, Italy

³ UOC Immunodeficienze e Malattie Infettive dell'immigrazione P.O. Cotugno-AO dei Colli Napoli, Italy

Corresponding author:

Vincenzo Esposito, MD, PhD
Via Gaetano Quagliariello
54 80131 Napoli, Italy

vincenzo.esposito@ospedalecolli.it

Keywords:

HIV, Adherence,
Quality of life, Cure,
Antiretroviral regimen

Conflict of interest:

The authors have
declared that no competing
interests exist.

JHA 2021; 6(1): 10-17

DOI: 10.19198/JHA31510

Riassunto

È stato proposto di aggiungere un "quarto 90" agli obiettivi di diagnosi e cura per le persone affette da infezione da HIV, per garantire che il 90% delle persone con soppressione della carica virale abbia anche una buona qualità di vita. Questo nuovo obiettivo ampliava il paradigma del continuum dell'assistenza, oltre l'*endpoint* già esistente della soppressione virale, utilizzando gli strumenti disponibili per rilevare la condizione di disagio correlata ad un'infezione cronica. Appare necessario prendere in considerazione le comorbidità e la qualità della vita auto-percepita per la valutazione della qualità della vita nelle persone con HIV, realizzando un nuovo approccio a questo argomento ancora non ben approfondito. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare negli adulti positivi HIV stabilmente viro-soppressi il grado di aderenza e di compliance alla terapia, la qualità della vita auto-percepita e la presenza di comorbidità, al fine di identificare eventuali eventi sentinella precoci, che influenzano l'aderenza del paziente, e pianificare approcci personalizzati al fine di migliorare l'aderenza per quei pazienti con un rischio di ridotta compliance terapeutica. Nel complesso, la qualità della vita auto-percepita nel nostro studio era buona. Più precisamente, il 70% degli intervistati ha posto il proprio stato di benessere nel punteggio compreso tra 70 e 100 e il 20% tra 40 e 50.

Abstract

It has been proposed to add a "fourth 90" to the testing and treatment targets for people living with HIV, to ensure that 90 % of people with viral load suppression have also good quality of life. This new target would expand the continuum of services paradigm beyond the existing endpoint of viral suppression, using available tools to detect the discomfort of a chronicity. Co-morbidities and self-perceived quality of life need to be considered for evaluation of quality of life in people with HIV, realizing a novel approach to this largely underestimated topic. In HIV stably virologically suppressed positive adults, we evaluated the degree of adherence and therapeutic compliance, the self-perceived quality of life and the presence of co-morbidities, in order to identify any early sentinel event affecting patient's adherence, to plan personalized tailored approaches, to support and improve adherence for patient at risk of reduced compliance to the treatment. Overall, in our setting the self-perceived quality of life of patients was good. More specifically, 70% of the respondents placed their state of well-being on the score between 70 and 100 and 20% between 40 and 50. Only three patients declared themselves not satisfied with their psychophysical condition, identifying it with scores between 30 to

Solo tre pazienti si sono dichiarati insoddisfatti della propria condizione psicofisica, identificandola con punteggi compresi tra 30 e 40 in due casi e tra 10 e 20 in un caso. La maggior parte dei pazienti ha riportato anche una condizione di benessere ed equilibrio più che accettabile, con un'incidenza di sintomi molto bassa (soprattutto stanchezza), che non ha influenzato le normali attività della vita quotidiana. I risultati del nostro studio, anche se non significativi per l'adozione di un approccio psicoterapeutico di massa, hanno comunque consentito l'avvio precoce di un percorso psicoterapeutico personalizzato per migliorare l'aderenza e gestire la depressione. In conclusione, la valutazione soggettiva della qualità della vita, della depressione e di altri eventi sentinella può diventare una variabile molto importante per l'implementazione dei programmi di assistenza medica, al fine di migliorare l'aderenza ai percorsi di terapia e prevenzione e di ottenere un soddisfacente livello di interazione con l'operatore sanitario. Pertanto, si ritiene essenziale includere questo tipo di valutazione nella pratica clinica di routine. Il questionario a risposta multipla è uno strumento pratico, semplice ed affidabile per rilevare precocemente eventuali barriere all'aderenza terapeutica al fine di prevenire il fallimento virologico e salvare future opzioni terapeutiche.

40 in two cases and between 10 and 20 in one case. The majority of patients also reported a more than acceptable condition of well-being and balance, with a very low incidence of symptoms (mostly fatigue), that did not affect the normal daily life activities. The results of our study, even if not significant for the implementation of mass psychotherapeutic approach, however allowed the early start of a personalized psychotherapeutic pathway to improve adherence and manage depression. In conclusion, subjective assessment of the quality of life, depression and others sentinel events can become an especially important variable for the implementation of clinical care programs, to improve adherence to therapy and prevention protocols and to obtain a satisfactory level of interaction with the healthcare professional. Therefore, we consider essential to include this kind of assessment in routine clinical practice. The multiple response questionnaire is a practical, simple, and reliable instrument to early detect eventual barriers to therapeutic adherence, in order to prevent virological failure and to save future therapeutic options.

Background

A new Global Health Sector Strategy on HIV from World Health Organization (WHO), with the aim "to end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030", establishes 15 ambitious targets for 2016-2021, including the "90-90-90" target in order to reduce under-diagnosis, treat a greater number of those diagnosed, and to ensure that those treated achieve viral Human Immunodeficiency Virus (HIV) suppression (1-3). The three 90th targets represent a new mindset to manage HIV epidemic, but there is still another very important goal to achieve, that is to ensure healthy life and promoting well-being in people living with HIV (PLHIV).

Data on the "third 90" show in almost all the European cohorts, including the Italian one, that the "third 90" of effectively treated patients has been widely reached up.

However, HIV management includes also dealing with some psychosocial variables such as anxiety and depression, stress, fear of transmitting HIV to others, uncertainty about the future, and social stigma. These issues have a strong impact in Quality of life (QoL) of PLHIV. Drawing from this background, it has been proposed to add a "fourth 90" to the testing and treatment targets to ensure that 90 % of people with viral load

suppression have also good QoL. This new target would expand the continuum of services paradigm beyond the existing endpoint of viral suppression using tools available to detect the discomfort of a chronicity. Co-morbidities and self-perceived quality of life need to be considered for QoL HIV evaluation (3), realizing a novel approach to this largely underestimated topic (4-5).

PLHIVs have high risk for non-HIV-specific diseases such as kidney disease, cardiovascular disease, and various cancers, due to the persistence of a state of immune activation and inflammation, despite effective antiretroviral therapy (ART) (6-9). Today, the prevalence of non-HIV related co-morbidities is increasing and more than 50% of PLHIVs are multi-morbid and about 30% have three or more concurrent co-morbidities (9).

As for self-perceived quality of life, virally suppressed PLHIVs frequently reported high levels of symptoms such as fatigue and energy loss, insomnia, sadness and depression, sexual dysfunction, and changes in body appearance. An important variable to consider is how much these factors affect the quality of life and adherence to treatment. In particular, depression is the most common neuropsychiatric complication in HIV-infected patients, and it may occur in all phases of

the infection. Rate of depression is high in women with HIV and a common cause of poor adherence to treatment in PLHIVs (10-15). Therefore, it is extremely relevant to evaluate quality of life, depression, and other sentinel events also, in virally suppressed PLHIVs, in order to highlight any reductions of adherence to therapy levels. An easy-to-use tool is the self-reported adherence questionnaires, that seems a surprisingly accurate instrument to measure ART adherence and can be reliably used in resource-poor settings.

Aims of the study.

1. To evaluate in stably viro-suppressed HIV positive adults the degree of adherence and therapeutic compliance, the self-perceived quality of life and the presence of co-morbidities.
2. To early identify any sentinel event with an impact on adherence.
3. To plan personalized tailored approaches to support and improve adherence in patient at risk of reduced compliance to the treatment.

Material and methods

A multiple response questionnaire was offered from June 2018 to January 2020 to PLHIVs observed at the "D. Cotugno" Hospital of Naples, to obtain data about the aims of the project.

Inclusion criteria were: adult patients, availability to sign informed consent, HIV infection, stable viro-suppression (HIV RNA <50 cp/ml) for more than 96 weeks on antiretroviral therapy.

Sixty-five adult subjects (25 females and 40 males) met the inclusion criteria and were enrolled in the study.

All patients but four were Italian. All foreign patients included in the study were permanently resident in Italy, perfectly integrated and able to speak the Italian language, in order to facilitate the interpretation of the questions included in the questionnaire and to provide answers as reliable as possible.

The average age of the sample was 45.4 years (range 37-70 years) with no significant differences between female and male. All patients were in ART from at least two years and had viral load values steadily lower than 50 copies/ml (measured with real time

PCR, Roche COBAS 6800) for at least 9 months. Mean count of CD4 cell count was >250 cells/mcL.

All patients provided a signed informed consent. Questionnaire was characterized by a multidimensional structure to evaluate several variables related to each other and all of them related to adherence to therapy and quality of life. After the first part dedicated to the collection of socio-demographic data, the questionnaire proposed a series of questions relating to ART, the presence of one or more co-morbidity and adherence to ART and non-ART therapies. Adherence to treatment and the impact of HIV on QoL were investigated using the ISSQoL Questionnaire by Bucciardini et al. (16). Overall, the questionnaire consisted of 17 areas QoL related (**Table 1**).

Results

Ten out of the 65 patients had an elementary school diploma, 15 had a middle/lower school diploma and 30 a middle/high school diploma. Ten patients were graduated and four of them had also a specialization diploma or a post-graduate master's degree. Forty-nine patients reported permanent job and 10 were unemployed, while six benefited from a disability pension. Less than a half of the subjects (32/65) lived alone, 23 lived with a partner and ten lived in their parents' house or with the family of a brother and/or sister.

Therapies and self-reported adherence

Nine out of 65 patients were on first line of antiretroviral treatment, the remaining (57/65) had changed one or more regimens after the ART introduction, with one of them that experienced five therapeutic changes. In all cases, therapeutic switches were due to regimen simplification or to a pro-active reduction of drug-toxicity. Fifty-six out of the 65 subjects were on ART from more than five but less than 10 years; nine out of 65 patients were on ART for more than 10 years. About 40% of the patients were anti-HCV positive, while eighteen referred co-morbidity (especially diabetes and/or hypertension) and were on polypharmacy with other than antiretroviral drug. Most of them (15/18) did not report problems for the management of the various therapies nor did they report interactions between antiretrovirals and other drugs.

Variables	Item	Type	References
Demographic data	8	Multiple choice	Ad hoc
Clinical data and adherence	13	Multiple choice	ISSQol
Quality of life	2	Likert Scale	ISSQol
Physical well-being	1	Likert scale	ISSQol
Job role well-being	1	Likert Scale	ISSQol
Social Support	1	Likert Scale	ISSQol
Social well-being	1	Likert Scale	ISSQol
Depression and anxiety	1	Likert Scale	ISSQol
Strength and vitality	1	Likert Scale	ISSQol
HIV related Psychological Stress	1	Likert Scale	ISSQol
Cognitive function	1	Likert Scale	ISSQol
Sexual behavior	2	Multiple choice and Likert Scale	ISSQol
Relationship with health care system	2	Likert Scale	Ad hoc
Treatment impact	1	Likert Scale	ISSQol
Physical change	1	Likert Scale	ISSQol
Thinking of future	1	Likert Scale	ISSQol
General Health	1	Likert Scale	ISSQol
Motherhood/Fatherhood	2	Multiple choice and Likert Scale	Ad hoc
Other somatic symptoms	1	Likert Scale	Ad hoc

Table 1. Quality of life related areas.

Adherence to therapy and compliance to ART prescription

Most patients declared to regularly take the therapy according to prescriptions.

About a quarter of them said that they "had not missed" even a dose in the last 6 months.

Forty-seven/65 subjects, although showing an overall good adherence, reported at least one skipped dose or a delay in taking the drugs in the same period. Out of these group 35/47 related it to a simple occasional forgetfulness, 19/47 motivated it with work problems and 10/47 to the difficulty of taking the tablets in relation to a meal. Only one patient reported repeated failures to take the therapy because the difficulty to accept his own illness condition and the thought of having to take drugs all along the life. In addition, it was evaluated the influence of therapeutic switches on the level of adherence to the treatment.

Thirty-four of the 57 experienced patients reported no reason to correlate the two variables (change of therapy vs. adherence). However, six of them effectively correlated the worsening of adherence to the therapeutic switch

even if more compact regimens with reduced side effects (mostly single tablet regimens, STR) were prescribed.

Finally, the correlation between the appearance of a traumatic event (such as bereavements, marital separation, changes of the home or work, feeling/certainty of a worsening of one's health, etc.) and the worsening of adherence to therapy was investigated. Six subjects showed a negative correlation between job change and adherence levels, while only one patient correlated the reduced adherence to a family mourning and to the consequent depressive condition. Finally, three patients displayed a significant decrease of the adherence to therapy related to anxiety and depression.

Quality of life, Physical well-being, and Social well-being

The perception of psychophysical well-being was assessed by a progressive score ranging from 10 (to indicate lowest quality of life) to 100 (that indicates highest quality).

The overall self-reported quality of life was satisfying. More in details, 10/65 placed their state of well-being between 90 and 100, 17/65

just below, between 80 and 90, 20/65 patients between 60 and 70 and 15/65 between 40 and 50. Only three patients clearly declared themselves dissatisfied with their psychophysical condition identifying it with scores ranging around 30-40 in two cases and between 10 and 20 in one case. Most patients also reported a more than acceptable condition of well-being and mental balance, with a low incidence of symptoms (mostly fatigue), that did not interfere with the normal daily life activities. Almost all subjects reported that neither the disease nor the antiretroviral therapy had a negative influence on their life and social relationships. Regarding the influence of the disease on work activities, our patients did not report significant difficulties in the performance of their professional duties. Nevertheless, 5% of them (14/65 subjects) reported that HIV has an influence in their job choice. Finally, considering the socio-economic support, the majority of patients reported to rely on their family and close friends. On the other hand, the appeal to self-help groups and voluntary associations were considered rarely.

Depression, anxiety, vitality, and disease-related discomfort

Twenty-six out of the 65 subjects reported to have often experienced a sense of anxiety mixed with depression, mostly related to the thought of suffering from a disabling and still life-threatening disease.

Reduced physical power and vitality was reported especially among women that also reported a more or less relevant reduction in libido (and sexual interest in general), with negative impact on couple life (especially in older patients). However, when investigating the effects of the infection/disease on sexual activity in the last 4 weeks, 24/65 subjects declared themselves quite satisfied with their sexual activity and 26 were even "very satisfied". Only 15 patients were not very satisfied (12/15) or frankly dissatisfied (3/15). Patients being questioned also excluded that the ART can be a negative factor for the couple's sexual activity.

An unspecified feeling of discomfort and concern for the future, linked to uncertainty about the evolution of the disease, emerged in a relevant number of the tested subjects. A reduction in cognitive functions with short-term memory

deficits and impaired concentration was also frequently reported, mostly by women. Finally, some multi-experienced women also expressed concerns and fears about the long-term impact of therapies on changes in physical appearance, because previous treatment with drugs affected by relevant lipodystrophic impact.

Additional items

The desire for parenting was a relevant topic for most patients. The women of childbearing age reported a strong desire for motherhood without showing concern for any unwanted effects of therapy in pregnancy. A desire for paternity emerged also among males and among homosexual couples.

Finally, we observed that almost all subjects reported to be satisfied with their relationship with the medical and nursing staff of the Center, appreciating to be followed by the same doctor all over time.

Discussion

Despite substantial advances in the last decades, non- or poor adherence to ART regimens continues to be a major challenge in the real-life. The problem is ubiquitous. Successful long-term treatment of HIV/AIDS requires at least 95% adherence to ART to prevent emergence of drug-resistant HIV variants, leading to regimen failure and limited therapeutic options (17-18).

The barriers to adherence observed in HIV treatment resemble barriers to the successful treatment of other chronic diseases, that is therapeutic regimen complexity, side effects resulting in poor tolerability, patient lifestyle factors and patient-physician relationships.

There are different ways to evaluate the patient's adherence to therapies. The self-reported adherence seems a surprisingly accurate instrument for measuring ART adherence and it can be reliably used in clinical practice in limited resource settings (19-21). However, self-reported adherence is useful for identifying adherence behavior, but it needs to be matched with the clinical and laboratory data.

Overall, the levels of therapeutic adherence and compliance in our patients were satisfying. Forty-seven out of 65 subjects reported at least one dose skip or a delay in taking it in the last six

months. The match with the values of the HIV viral load and the evaluation of the regular presence of patients at the pre-established controls allowed the validation of the data on self-reported adherence.

No differences in adherence levels were then, observed in relation to gender, age, educational status and regimen complexity.

The sentinel events analysis related to reduced adherence showed some interesting aspects. One of these was the change of the therapeutic regimen, especially in the weeks following the switch. This is probably related to doubts about the efficacy and safety of the new regimen that, even if simpler to take and with low toxicity, it is considered “*as new*” by the patient. Therefore, it could be useful to switch therapy only after having adequately informed the patient about the reason, the methods of administering the new regimen, and its potential side effects, ensuring special medical counseling during the first period of new drug administration.

Another variable worth considering is the impact of traumatic events (death of a family member, such as a partner or a friend, or a job loss, a marital separation, with the consequent depressive status). Investigating these topics on a control visit will provide the physicians with information on an important variable to predict patients’ adherence. This kind of variable must be included in the differential diagnostics of therapeutic failures, together with the emergency of resistance mutations, pharmacokinetic and pharmacodynamics factors, drug-drug interactions and others.

For HIV infected patients, life expectancy increase has turned this infection into a chronic disease with the resultant appearance of co-morbidities. Consequently, there is an increased burden of concomitant medication, making the HIV-infected person a poly-medicated patient (22). The prevalence of polypharmacy is high, mostly among PLHIVs ≥ 50 years. In our cohort, co-morbidities, interactions and drug-associated side effects were similar to those described in the literature. Polypharmacy was associated with poorer health-related outcomes among PLHIVs and medication side effects were a significant predictor of non-adherence especially among women (23-25).

More in details, co-morbidity and polypharmacy were reported in one third of our patients, even

if not related to therapeutic management of HIV infection, because of the current availability of drugs with poor side effects and low level of drug-drug interactions.

The depressive disorders are one of the main indicators of reduced adherence. Depression is often difficult to recognize, especially in the early stages. HIV-positive individuals are more likely to be diagnosed with major depressive disorders than HIV-negative subjects. The diagnosis of depression in PLHIVs can be hidden by the possible effect of the physical symptoms of the infection (e.g. fatigue, decreased appetite and sleep and weight loss) and cognitive problems (e.g. slowdown, forgetfulness and difficulty concentrating). Depression can precede diagnosis and be associated with other risk factors for infection.

The experience of illness can exacerbate depressive episodes and depression can be a side effect of therapy. In an extensive review of 90 investigations, Sherr *et al.* reported a prevalence of depression reaching up to 80% of the patients studied, according to different tools and threshold scores adopted (10). Arseniou *et al.* showed that the chance of a person with HIV to have a major depression condition in accordance with international classification systems (DSM-IV or ICD-10) is up to 7 times higher than the general population (12-14). In the general population, the prevalence of depression is higher in female subjects (26-27).

Accordingly, it is estimated that HIV positive women are more likely to experience depressive symptoms compared with HIV negative women of the same age (19.4% vs. 4.8%). HIV positive hospitalized women present depression symptoms ranging from 2 to 35%, while 30 up to 60% of not hospitalized HIV positive women suffer from depression (28).

About one half of our subjects showed anxiety mixed with depression one or more times in a day, mostly related to the thought of being affected by a disabling and still potentially life-threatening disease. Lack of strength and vitality, asthenia, trend to crying were frequently reported among the women. These symptoms, sometimes hidden during a single visit, should not be underestimated in PLHIVs even in virologically suppressed patients. This phenomenon is particularly evident in the female sex, also because it usually seems inadequately investigated in the male population.

People living with HIV have significantly lower QoL than the general population, despite virological and immunological success. Factors independently associated with lower QoL were older age, HCV co-infection, co-medication in addition to ART, hospitalization due to HIV-related illness and CD4 cell count <200 cells/mm³ (compared with CD4 cell count >500 cells/mm³) (29).

Overall, the self-perceived quality of life in our setting of patients was good. More specifically, 70% of the respondents placed their state of well-being on the score between 70 and 100 and 20% between 40 and 50. Only three patients declared themselves not satisfied with their psychophysical condition identifying it with scores between 30 to 40 in two cases and between 10 and 20 in one case.

Most patients also reported a more than acceptable condition of well-being and balance, with a very low incidence of symptoms (mostly fatigue) that did affect the normal daily life activities. However, some biological indicators such as CD4 levels, or some global performance indexes, such as Karnofsky's, do not allow us to clearly understand some relevant aspects of PLHIV perception of their general health.

Especially in early stages of the infection, it is

therefore necessary to consider the complex of emotional experience.

The results of our study, even if not significant for the implementation of mass psychotherapeutic approach, allowed the early start of personalized psychotherapeutic pathway to improve adherence and manage depression.

Conclusion

The assessment of the quality of life, depression and others sentinel events can become a relevant aspect for the implementation of clinical care programs, in order to improve adherence to therapy and prevention protocols and to obtain a satisfactory level of interaction with the healthcare professional. Therefore, we consider essential to include this kind of assessment in routine clinical practice. The multiple response questionnaire is a practical, simple and reliable instrument to early detect eventual barriers to therapeutic adherence, in order to prevent virological failure and to save future therapeutic options.

This Project was supported by a Medical Grant of Gilead for Fellowship 2018

Numero di sovvenzione: 04161

Tipo di bando: Medical Grant ■

REFERENCES

1. World Health Organization. *Draft global health sector strategy on HIV, 2016–2021* [Draft 01.12.2015]. 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_31-en.pdf?ua=1. Accessed 25 April 2016.
2. UNAIDS. *90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic*. 2014. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. Accessed 25 April 2016.
3. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. *Beyond Viral Suppression of HIV - The New Quality of Life Frontier*. BMC Med. 2016; 14: 94. doi: 10.1186/s12916-016-0640-4.
4. Kim SJ, Park EC, Kim S, et al. *The Association Between Quality of Care and Quality of Life in Long-Stay Nursing Home Residents With Preserved Cognition*. J Am Med Dir Assoc. 2014; 15: 220–225. doi: 10.1016/j.jamda.2013.10.012. Epub 2013 Dec 17.
5. Marcotullio S, Osorio D, Martini M, von Schölöser F. *Challenges in understanding the health related quality of life of people living with HIV: a 4th 90 measure in Italy*. JHA 2018; 3: 57–61.
6. Zicari S, Sessa L, Cotugno N, et al. *Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients Under Long-Term ART*. Viruses. 2019; 11: 200. doi: 10.3390/v11030200.
7. Schouten J, Wit FW, Stolte IG et al. AGEHIV Cohort Study Group et al. *Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study*. Clin Infect Dis. 2014; 59: 1787–97. doi: 10.1093/cid/ciu701.
8. Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, García-Puig J, Moreno JA. *Influence of Immune Activation and Inflammatory Response on Cardiovascular Risk Associated With the Human Immunodeficiency Virus*. Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 35–48. doi: 10.2147/VHRM.S65885.
9. Maggi P, Santoro CR, Nofri M, et al. *Clusterization of Co-Morbidities and Multi-Morbidities Among Persons Living With HIV: A Cross-Sectional Study*. BMC Infect Dis. 2019; 19: 555. doi: 10.1186/s12879-019-4184-z.
10. Sherr L, Clucas C, Harding R, Sibley E, Catalan J. *HIV and Depression-A Systematic Review of Interventions*. Psychol Health Med. 2011; 16: 493–527. doi: 10.1080/13548506.2011.579990.

11. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. *Depression in HIV Infected Patients: A Review Curr Psychiatry Rep.* 2015; 17: 530. doi: 10.1007/s11920-014-0530-4.
12. Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. *HIV infection and depression.* Psychiatry and Clinical Neurosciences 2014; 68: 96–109. <https://doi.org/10.1111/pcn.12097>.
13. Mello VA, Segurado AA, Malbergier A. *Depression in women living with HIV: Clinical and psychosocial correlates.* Arch. Womens Ment. Health 2010; 13: 193–19.
14. Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. *Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults.* J. Clin. Epidemiol. 2001; 54 (Suppl. 1): S44–S52.
15. Rabkin J. *HIV and depression: 2008 review and update.* Curr. HIV/AIDS Rep. 2008; 5: 163–171.
16. Bucciardini R, Murri R, Guarinieri M, et al. *ISSQoL: A New Questionnaire for Evaluating the Quality of Life of People Living with HIV in the HAART Era.* Qual Life Res 2006; 15: 377–90.
17. Chesney M. *Adherence to HAART Regimens.* AIDS Patient Care STDS 2003; 17: 169–77. doi: 10.1089/108729103321619773.
18. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al. *Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS.* AIDS. 2001; 15: 1181–3. doi: 10.1097/00002030-200106150-00015.
19. Mueller S, Wilke T, Gorasso V, Erhart M, Kittner JM. *Adaption and Validation of the Adherence Barriers Questionnaire for HIV Patients on Antiretroviral Therapy (ABQ-HIV) BMC Infect Dis.* 2018; 18: 599. doi: 10.1186/s12879-018-3530-x.
20. Bulgiba A, Mohammed UY, Chik Z, Lee C, Peramalah D. *How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? Prev Med.* 2013; 57 Suppl: S34–6. 10.1016/j.ypmed.2013.01.002.
21. Marrone G, Mellgren Å, Eriksson LE, Svedhem V. *High Concordance Between Self-Reported Adherence, Treatment Outcome and Satisfaction With Care Using a Nine-Item Health Questionnaire in Inf CareHIV.* PLoS One. 2016; 11: e0156916. doi: 10.1371/journal.pone.0156916.
22. Fernández Cañabate S, Ortega Valín L. *Polypharmacy Among HIV Infected People Aged 50 Years or Older.* Colomb Med (Cali). 2019; 50: 142–52. doi: 10.25100/cm.v50i3.4128.
23. Applebaum AJ, Richardson MA, Brady SM, Brief DJ, Keane TM. *Gender and Other Psychosocial Factors as Predictors of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Adults With Comorbid HIV/AIDS, Psychiatric and Substance-Related Disorder.* AIDS Behav. 2009; 13: 60–5. doi: 10.1007/s10461-008-9441-x.
24. Okoli C, de Los Rios P, Eremin A, Brough G, Young B, Short D. *Relationship Between Polypharmacy and Quality of Life Among People in 24 Countries Living With HIV Prev Chronic Dis.* 2020; 17: E22. doi: 10.5888/pcd17.190359.
25. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. *Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients.* Care Spec Pharm. 2014; 20: 844–50. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.8.844.
26. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. *The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey.* Am. J. Psychiatry 1994; 151: 979–86.
27. Miners A, Phillips A, Kreif N, et al. *ASTRA (Antiretrovirals, Sexual Transmission and Attitudes) Study. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population.* Lancet HIV. 2014; 1: e32–40. doi: 10.1016/S2352-3018(14)70018-9.
28. Reis RK, Haas VJ, Santos CB, Teles SA, Galvao MT, Gir E. *Symptoms of depression and quality of life of people living with HIV/AIDS.* Rev. Lat. Am. Enfermagem 2011; 19: 874–81.
29. Venturini A, Cenderello G, Di Biagio A, et al. *Quality of Life in an Italian Cohort of People Living With HIV in the Era of Combined Antiretroviral Therapy (Evidence From I.A.N.U.A. Study-Investigation on Antiretroviral Therapy).* AIDS Care. 2017; 29: 1373–7. doi: 10.1080/09540121.2017.1286286.

Origine multifattoriale dell'aumento di peso in una persona con HIV ricevente cART: descrizione di un caso clinico.

Multifactorial origin of weight gain in a person living with HIV receiving cART: a case report.

Vincenzo Lai¹, Andrea De Vito², Claudia Piu¹, Giordano Madeddu²

¹Struttura complessa di Microbiologia e Virologia, Dipartimento di scienze Biomediche, Università di Sassari

² Struttura complessa di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università di Sassari

Autore per la corrispondenza:

Prof. Giordano Madeddu, M.D.

S.C. Malattie Infettive e Tropicali
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali
Università degli Studi di Sassari
Viale San Pietro n. 35b
07100 - Sassari-Italy

Phone n.: +39 079213304
Fax n.: +39 079228781

giordano@uniss.it

Keywords:

Weight gain, HIV, Combination antiretroviral therapy

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2021; 6(1): 18-21

DOI: 10.19198/JHA31511

Riassunto

L'aumento di peso dopo l'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è comune tra le persone con HIV (PWH), in particolare quelle con deplezione più pronunciata della conta delle cellule CD4+ o basso indice di massa corporea (BMI) pre-ART. All'inizio dell'era cART, l'aumento di peso durante il trattamento era spesso visto come miglioramento delle condizioni cliniche. Negli ultimi due decenni, tuttavia, il BMI dei PWH riceventi cART è costantemente aumentato, e ciò è associato a un aumentato rischio di sviluppare una sindrome metabolica e altre condizioni di comorbidità. Evitare l'aumento di peso nei pazienti in cART potrebbe ridurre tali rischi. A tal proposito vi presentiamo un caso clinico in cui viene analizzato l'andamento nel tempo dei parametri vitali e delle indagini ematochimiche, in relazione al cambiamento dei regimi terapeutici antiretrovirali. Il nostro caso clinico suggerisce come il ruolo dei farmaci antiretrovirali nel causare l'aumento di peso debba essere sempre inserito in un contesto più ampio includente la familiarità, la dieta e l'esercizio fisico praticato dal paziente.

Abstract

Weight gain after initiation of combination antiretroviral therapy (cART) is common among people with HIV (PWH), particularly those with more pronounced depletion of CD4 + cell counts or low pre-ART body mass index (BMI). In the early ART era, weight gain during treatment was often seen as an improvement in the patient's clinical condition. However, over the past two decades the BMI of PWH on ART has steadily increased, and this is associated with an increased risk of developing a metabolic syndrome and therefore other comorbid conditions. Avoiding weight gain in patients on cART may reduce these risks. In this regard, we present a clinical case in which the trend over time of vital parameters and blood chemistry tests is analyzed, in relation to the change in antiretroviral therapeutic regimens. Our case suggests that the role of antiretroviral drugs in causing weight gain should be evaluated in a wider context, including patient's family history, diet and physical exercise.

L'aumento di peso dopo l'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è comune tra le persone con HIV (PWH), in particolare quelle con deplezione più pronunciata della conta delle cellule CD4 + (CD4) o indice di massa corporea (BMI) pre-ART inferiore (1-3). All'inizio dell'era ART, l'aumento di peso durante il trattamento era spesso visto come prova di riabilitazione nutrizionale ed era associato a una migliore sopravvivenza e recupero immunologico (4). Tuttavia, negli ultimi due decenni il BMI delle PWH in ART è costantemente aumentato. In uno studio multicentrico eseguito negli Stati Uniti (USA), oltre la metà di coloro che

rimanevano in trattamento a tre anni erano in sovrappeso o obesi (1).

Tra le PWH, un BMI elevato è associato a un aumentato rischio di sviluppare diabete e altre condizioni di comorbidità (6-8) e l'evitare l'aumento di peso potrebbe ridurre questi rischi.

L'aumento di peso è stato osservato in tutti i regimi di terapia antiretrovirale anche se gli inibitori dell'integrasi sembrano essere associati a un aumentato rischio (5).

Descriviamo il caso clinico di un paziente maschio di 61 anni, in cui è stata riscontrata l'infezione da HIV in data 22/05/2012.

Alla diagnosi la conta delle cellule CD4 era pari a 103/mm³ (3,6%) e l'HIV-RNA era pari a 110.000 copie/ml. All'anamnesi fisiologica negava fumo di sigaretta e consumo di alcolici. Riferiva familiarità per obesità e ipertensione arteriosa. All'anamnesi patologica remota, invece, si segnala la presenza di ipertensione arteriosa essenziale in terapia con ramipril con buon controllo pressorio.

I parametri antropometrici al momento della diagnosi evidenziavano un peso pari a 95 Kg, l'altezza era di 1,76 metri con una pressione arteriosa pari a 126/86 mmHg. Gli esami ematochimici mostrano un profilo lipidico con Colesterolo totale: 160 mg/dl, Tg: 185 mg/dl, LDL: 90 mg/dl, HDL: 21mg/dl compatibile con infezione da HIV in stadio avanzato.

Veniva iniziata la cART con atazanavir/ritonavir + tenofivir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) con ottima risposta viro-immunologica.

Nel corso degli anni, il paziente ha sempre proseguito la cART con un'ottima aderenza alla terapia, con benessere soggettivo e ottimo controllo viro-immunologico (HIV RNA sempre non rilevabile). Nel marzo 2013 veniva riscontrata dislipidemia con ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia con aumento del peso corporeo (109 kg) e diagnosi di obesità di II grado (BMI: 35,5 Kg/m²). Agli esami ematochimici il profilo lipidico del paziente risultava alterato con colesterolo totale: 306 mg/dl, trigliceridi 357 mg/dl, HDL 38 mg/dl e LDL 175 mg/dl. In considerazione del quadro dismetabolico veniva suggerita dieta e terapia con rosuvastatina.

Nel marzo 2018 veniva effettuata diagnosi di diabete mellito tipo II, in seguito al riscontro agli esami ematochimici di una glicemia a 342 mg/dl con glicosuria per il quale dopo consulenza diabetologica veniva prescritta una terapia con antidiabetici orali ed insulina. Tuttavia, nonostante riferisse di praticare la dieta e la terapia correttamente è stato osservato un progressivo aumento del peso corporeo (121 Kg), nonostante un miglioramento del profilo glicemico (98mg/dl) e del profilo lipidico che mostrava colesterolo totale 163 mg/dl, trigliceridi 222 mg/dl, HDL 38 mg/dl e LDL 81 mg/dl.

Dato il buon controllo virologico (HIV RNA non rilevabile) si decideva di semplificare, il 23.12.2017, la cART con dolutegravir (DTG) + TDF/FTC, successivamente modificata il 24.05.2018, con DTG+ tenofovir alafenamide (TAF)/FTC.

Alla visita ambulatoriale di routine effettuata il 22.05.2019, il paziente si presentava in buone condizioni generali, ma, con ulteriore aumento ponderale rispetto alla precedente visita (peso corporeo 126 kg).

Per tale motivo si decideva di sostituire il DTG con rilpivirina (RPV) passando alla coformulazione RPV/TAF/FTC (22/05/2019).

Da quel momento il paziente ha sempre mostrato un ottimo compenso viroimmunologico, e metabolico. Nonostante il buon profilo metabolico agli esami ematochimici e la modifica della terapia non si è assistito a una significativa riduzione del peso corporeo anche in considerazione della scarsa compliance alla dieta e alla ridotta attività fisica (**Figura 1**).

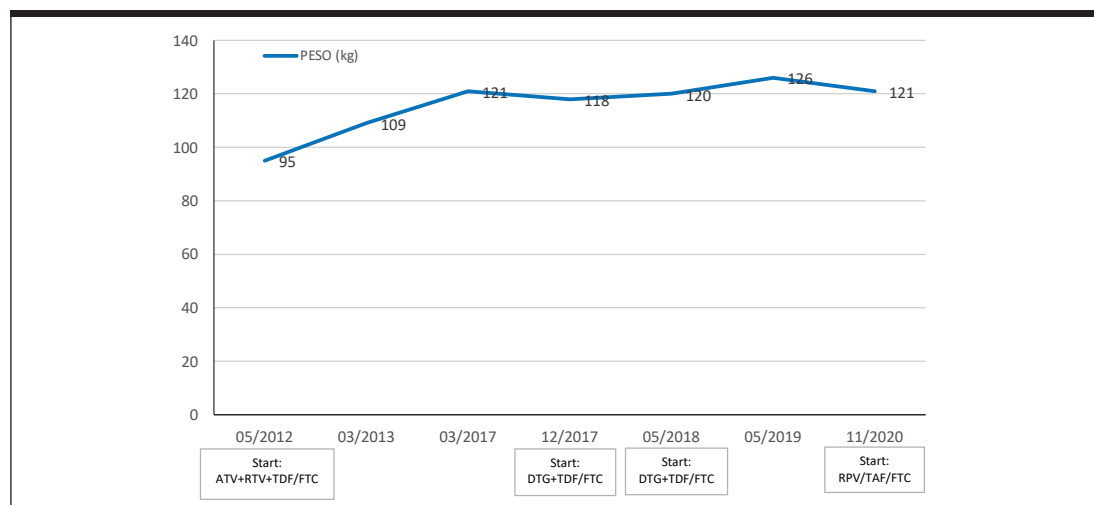


Figura 1. Andamento del peso corporeo durante il follow up in relazione ai regimi antiretrovirali praticati.

Con l'avvento della terapia antiretrovirale combinata (cART), il numero di persone che vivono con HIV virosopresse (HIV-RNA < 50 copie/mL) è aumentato raggiungendo percentuali superiori al 90% nei paesi ad alto sviluppo economico, trasformando di fatto l'infezione da HIV in una patologia cronica (7,9). Questo è stato possibile grazie all'incredibile efficacia delle nuove generazioni di farmaci antiretrovirali, che presentano un'alta barriera genetica e una maggior tollerabilità.

Se i vecchi farmaci antiretrovirali avevano come effetti avversi lo sviluppo di lipoatrofia e lipodistrofia, nei nuovi farmaci antiretrovirali, ed in particolare i regimi contenente inibitori delle integrasi (INI), un importante effetto avverso segnalato è l'aumento di peso corporeo con l'aumento del grasso addominale. L'aumento di peso corporeo non risulta essere solamente un problema dal punto di vista estetico, bensì può andare ad aumentare il rischio di sviluppare diabete mellito, sindrome metabolica e patologie cardiovascolari, rischio di per sé già aumentato nelle PWH rispetto alle persone sieronegative (6,10-12).

Se l'aumento di peso dopo l'inizio della terapia antiretrovirale nel paziente naïve, può essere vista come un ritorno allo stato di benessere, specialmente nei pazienti che giungono tardivamente alla diagnosi, altrettanto non si può dire nei pazienti che assumono la terapia antiretrovirale da diversi anni e che dopo una semplificazione terapeutica o dopo uno switch per qualsiasi motivo, sviluppano un aumento di peso (13) e un accumulo di grasso viscerale a livello addominale.

Per quanto riguarda i nuovi farmaci che compongono i regimi terapeutici utilizzati oggi, hanno una migliore tollerabilità e meno effetti avversi, in particolare la tossicità mitocondriale si è molto ridotta,

e l'incidenza di lipodistrofia è diminuita enormemente. Tuttavia, diversi nuovi farmaci sono stati associati ad un aumento di peso. Taramasso et al. nella coorte CISA (5), hanno visto come in tutti i gruppi di pazienti da loro analizzati, si era verificato un aumento di peso statisticamente significativo. In questo studio era stati analizzati pazienti in terapia con DTG, raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), darunavir (DRV) e rilpivirina (RPV).

Studi più recenti hanno mostrato, inoltre, come l'associazione di TAF con DTG si possa associare a un ulteriore aumentato rischio di accumulo di peso (14).

Nel nostro paziente, tuttavia, l'aumento di peso maggiore si è verificato durante la terapia con inibitore della proteasi associato a TDF con un successivo sostanziale mantenimento di un peso costante anche dopo la sospensione del DTG. In questo caso, probabilmente, la familiarità del paziente e la mancanza di aderenze alle prescrizioni dietetiche e alla necessità di eseguire un moderato esercizio fisico giornaliero hanno rivestito un ruolo di primo piano nel determinare l'aumento di peso. Spesso tali variabili non sono prese in considerazione negli studi osservazionali in quanto questi dati non sono frequentemente raccolti nella visita infettivologica di follow up e quindi non disponibili.

Il nostro caso clinico descrive la "real life" del paziente ricevente cART con aumento di peso e sottolinea, ancora una volta, come sia fondamentale considerare tale evento come multifattoriale. L'inclusione di una più accurata valutazione delle misurazioni antropometriche (inclusa la circonferenza vita), delle abitudini alimentari e dell'attività fisica appaiono fondamentali nel corretto monitoraggio della persona con HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, 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.
2. Lakey WC, Yang LY, Yancy W, Chow SC, Hicks CB. *From wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29: 435–40.
3. Yuh B, Tate J, Butt AA, et al. *Weight change after antiretroviral therapy and mortality*. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 1852–9.
4. Madec Y, Szumilin E, Genevieve C, et al. *Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries*. *AIDS*. 2009; 27: 853–61.
5. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. *Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals*. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4: ofx239.
6. Herrin M, Tate JP, Akgun KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, et al. *Weight gain and incident diabetes among HIV-infected veterans initiating antiretroviral therapy compared with uninfected individuals*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 73: 228–36.
7. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*. *Lancet*. 2013; 382: 1525–33.

8. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, et al. *Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012; 61: 600–5.
9. Sabin CA. *Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy?* BMC Med. 2013; 11: 251.
10. Armah KA, Chang CC, Baker JV, et al, Veterans Aging Cohort Study (VACS) Project Team. *Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans*. Clin Infect Dis. 2014; 58: 121–9.
11. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al, Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction*. N Engl J Med. 2003; 349: 1993–2003.
12. Nansseu JR, Bigna JJ, Kaze AD, Noubiap JJ. *Incidence and risk factors for prediabetes and diabetes mellitus among HIV infected adults on antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis*. Epidemiology 2018; 29: 431–41.
13. 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.
14. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, et al. *Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir*. Open Forum Infect Dis. 2020; 7: ofaa195.



PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA HIV-1¹



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



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

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

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

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Norme editoriali

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

I lavori vanno inviati a:

redazione@jhamagazine.net

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

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

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

www.jhamagazine.net

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

Vengono considerati per la pubblicazione:

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

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

Linee guida per la stesura dei manoscritti

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

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

Stile e formato:

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

Organizzazione dei manoscritti

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

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

Lunghezza degli articoli

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

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

Minority report, Report da congressi

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

Casi clinici

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

Editoriale:

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

Lettere all'Editore:

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

Bibliografia

Articoli standard:

- **fino a sei autori,** riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- **titolo originale.** Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- **nome della rivista,** abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

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

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

Libri e monografie:

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

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

Conference paper:

- come gli articoli standard

Risorse online:

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

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



Juluca

dolutegravir/rilpivirina



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



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

1. Juluca. Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg; Flacone da 30 compresse rivestite con film

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologi (RNRL):

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

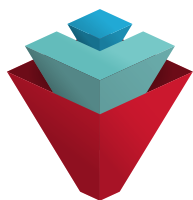
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>



Journal of
HIV and Ageing



BIKTARVY[®] ▼

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



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