

Titolo: Adolescenti e Giovani Adulti (AYA) con infezione da HIV in Italia: caratteristiche epidemiologiche e viro-immunologiche e *outcomes* della terapia antiretrovirale (cART)

Autori: Francesco Maria Fusco¹, Alessandro Tavelli², Ilaria Mastrorosa³, Francesco Vichi⁴, Adriana Cervo⁵, Annalisa Saracino⁶, Leonardo Calza⁷, Eugenia Quiros-Roldan⁸, Elisabetta Teti⁹, Andrea Costantini¹⁰, Antonella Cingolani¹¹, Enrico Girardi¹², Andrea Antinori³, Antonella d'Arminio Monforte² for Icona Foundation Study Group

Introduzione. Le persone con infezione da HIV (PWH) diagnosticata tra 18 e 24 anni (AYA) costituiscono in Italia una quota minoritaria ma con aspetti e bisogni sanitari specifici. L'obiettivo dello studio è descrivere le caratteristiche degli AYA arruolati nella coorte ICONA nell'ultima decade.

Metodi. PWH neo-diagnosi HIV arruolate in ICONA nel 2014-2023 sono state divise tra AYA e adulti (≥ 25 anni). Sono state confrontate le caratteristiche all'arruolamento e i seguenti *outcomes* con modelli di regressione di Cox aggiustati: tempo all'inizio della 1°-cART dalla diagnosi HIV (post-2015), tempo all'interruzione del trattamento per qualsiasi motivo (TD: interruzione/modifica ≥ 1 farmaco della 1°-cART, con descrizione delle cause), tempo al fallimento virologico (VF: 2 HIV-RNA consecutivi > 50 copie/ml, > 6 mesi da 1°-cART) e tempo alla perdita al follow-up (LTFU: interruzione visite > 12 mesi). La risposta immunologica è stata valutata attraverso modelli lineari misti aggiustati con intercetta e *slopes random*.

Risultati. Inclusi 9,519 PWH tra cui 653 AYA (6.9%). La proporzione di AYA mostra un incremento fino al 2018 ed un successivo trend decrementale (Figura1). Gli AYA sono più frequentemente stranieri, MSM, con un quadro clinico meno avanzato all'arruolamento: minor numero di AIDS e di ospedalizzazioni, livelli HIV-RNA inferiore e conta CD4 più elevata (Tabella1).

Non sono emerse differenze nel tempo all'inizio della ART, nel VF e nel tempo a TD per ogni causa. I gruppi differiscono per i motivi di TD: scelta del paziente/aderenza è più frequente negli AYA ($p < 0.001$), fallimento è meno frequente ($p < 0.001$) (Figura2). Il maggiore rischio di TD per scelta del paziente è confermato anche dall'analisi di Cox aggiustata (aHR = 2.21; IC95%: 1.40-3.49). Gli AYA presentano inoltre un maggior rischio di LTFU (aHR = 1.49; IC95% 1.15-1.92) (Tabella2), e un miglior recupero immunitario nei primi 24 mesi di terapia (Figura3).

Discussione. Questo studio descrive per la prima volta gli AYA con HIV in Italia. Minore severità clinica e più rapido recupero immunologico sono determinati da una infezione più recente e da un sistema immunitario più funzionante. I maggiori rischi di TD per scelta del paziente/aderenza e di LTFU potrebbero essere legati alla maggiore mobilità e suggeriscono la necessità di creare percorsi clinico-assistenziali *ad hoc*.

Tabella 1 - Caratteristiche socio-demografiche, epidemiologiche e clinico-terapeutiche delle PWH arruolate nella Coorte ICONA tra il 2014 e il 2023, per classe di età (AYA 18-24 vs Adulti ≥ 25)

	Adulti 8,866 (93.1%)	AYA 653 (6.9%)	Total 9,519 (100.0%)	p
Età, mediana (IQR)	41 [33-50]	23 [21-24]	39 [31-49]	<0.001
Sesso alla nascita, Maschio, n (%)	7,238 (81.6%)	516 (79.0%)	7,754 (81.5%)	0.097
Paese nascita, n (%)				
<i>Italia</i>	2,333 (26.3%)	277 (42.4%)	2,610 (27.4%)	<0.001
<i>Straniero</i>	6,533 (73.7%)	376 (57.6%)	6,909 (72.6%)	
Modalità trasmissione HIV, n (%)				
<i>Rapporti MSM</i>	4,256 (48.0%)	391 (59.9%)	4,647 (48.8%)	<0.001
<i>Rapporti eterosessuali</i>	3,502 (39.5%)	198 (30.3%)	3,700 (38.9%)	
<i>IDU</i>	490 (5.5%)	25 (3.8%)	515 (5.4%)	
<i>Altro/Non nota</i>	618 (7.0%)	39 (6.0%)	657 (6.9%)	
Mesi tra diagnosi ed arruolamento, mediana [IQR]	0.4 [0.1-1.1]	0.5 [0.1-1.2]	0.5 [0.1-1.1]	0.591
Anno arruolamento, mediana [IQR]	2018 [2015-2021]	2017 [2016-2019]	2017 [2015-2020]	0.049
Infezione acuta HIV, n (%)	154 (1.7%)	15 (2.3%)	169 (1.8%)	0.296
Zona geografica Italia, n (%)				
<i>Centro</i>	3,101 (35.0%)	208 (31.9%)	3,309 (34.8%)	0.103
<i>Nord</i>	4,214 (47.5%)	312 (47.8%)	4,526 (47.5%)	
<i>Sud</i>	1,551 (17.5%)	133 (20.4%)	1,684 (17.7%)	
AIDS alla diagnosi, n (%)	1,320 (14.9%)	28 (4.3%)	1,348 (14.2%)	<0.001
Ricovero arruolamento, n (%)	1,404 (15.8%)	38 (5.8%)	1,442 (15.1%)	<0.001
HCV-Ab pos, n (%)	615 (7.7%)	31 (5.2%)	646 (7.5%)	0.025
HBsAg pos, n (%)	365 (4.6%)	21 (3.5%)	386 (4.5%)	0.242
IST prima arruolamento, n (%)	874 (9.9%)	56 (8.6%)	930 (9.8%)	0.549
CD4 arruolamento, cellule/mm³, mediana [IQR]	329 [121-527]	460 [311 -48]	339 [134-534]	<0.001
<200 CD4/mm ³ , n (%)	2,748 (33.9%)	62 (10.4%)	2,810 (32.3%)	<0.001
200-349 CD4/mm ³ , n (%)	1,532 (18.9%)	126 (21.1%)	1,658 (19.0%)	
350-499 CD4/mm ³ , n (%)	1,589 (19.6%)	142 (23.8%)	1,731 (19.9%)	
≥ 500 CD4/mm ³ , n (%)	2,241 (27.6%)	266 (44.6%)	2,507 (28.8%)	
HIV-RNA arruolamento, cps/ml, mediana log₁₀ [IQR]	4.9 [4.3 5.5]	4.7 [4.1 5.3]	4.9 [4.2 5.5]	<0.001
< 100.000 cps/mL, n (%)	4,433 (54.5%)	401 (66.6%)	4,834 (55.3%)	<0.001
100.000-500.000 cps/mL, n (%)	2,162 (26.6%)	124 (20.6%)	2,286 (26.2%)	
>500.000 cps/mL, n (%)	1,544 (19.0%)	77 (12.8%)	1,621 (18.5%)	
Rapporto CD4/CD8, mediana [IQR]	0.4 [0.2-0.6]	0.5 [0.3-0.8]	0.4 [0.2-0.6]	<0.001
Tipo di ART prima linea, n (%)				
<i>3DR-INSTI</i>	5,245 (62.7%)	362 (60.1%)	5,607 (62.5%)	0.356
<i>3DR-NNRTI</i>	1,150 (13.7%)	90 (15.0%)	1,240 (13.8%)	
<i>3DR-PI</i>	1,184 (14.1%)	78 (13.0%)	1,262 (14.1%)	
<i>Altro</i>	67 (0.8%)	6 (1.0%)	73 (0.8%)	
<i>2DR</i>	444 (5.3%)	39 (6.5%)	483 (5.4%)	
<i>4DR</i>	281 (3.4%)	27 (4.5%)	308 (3.4%)	
<i>Abbreviazioni: ART: antiretrovirale, AYA: adolescenti e giovani adulti; IDU: utilizzatori di sostanze per via iniettiva; INSTI: inibitori integrasi; IQR: range interquartile; IST: Infezioni Sessualmente trasmissibili; MSM: Uomini che hanno rapporti con altri uomini; NNRTI: inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa; PI: inibitori della proteasi; PWH: persone con HIV; 2DR: regime a due farmaci; 3DR: regime a tre farmaci; 4DR: regime a 4 farmaci;</i>				

Figura 1 – Trend dell'arruolamento di adolescenti e giovani adulti (AYA) nella Coorte ICONA tra 2014 e 2023 (% sul totale degli arruolamenti)

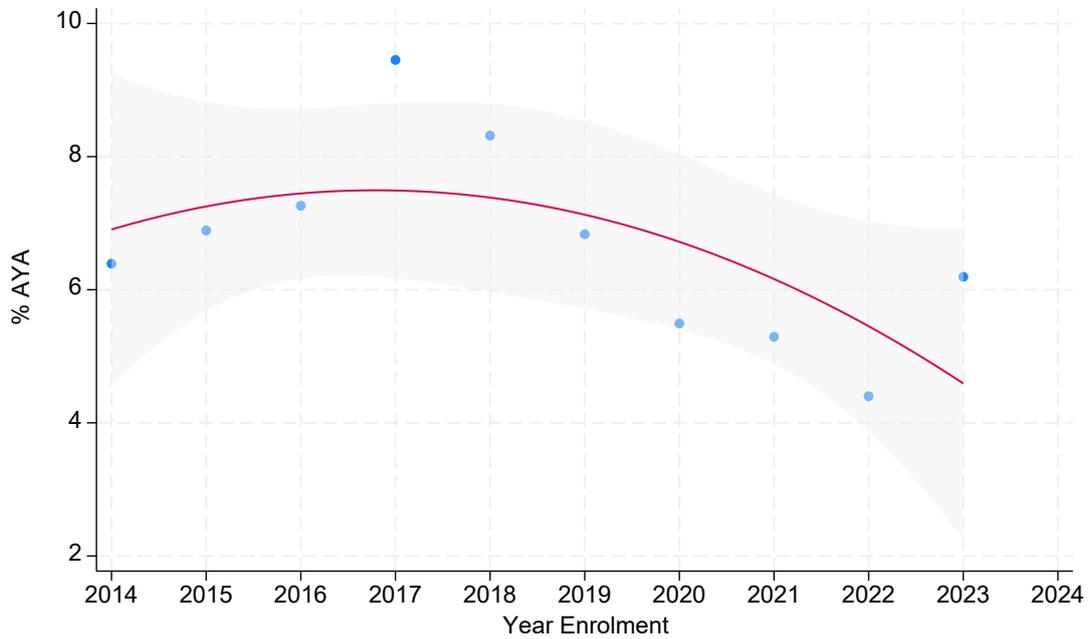


Figura 3– Risposta immunologica in adolescenti e giovani adulti (AYA) vs adulti dopo l'inizio della prima linea di terapia antiretrovirale (cART) -modello lineare misto aggiustato per sesso, anno di calendario e classe della prima ART con intercetta e slope random per paziente

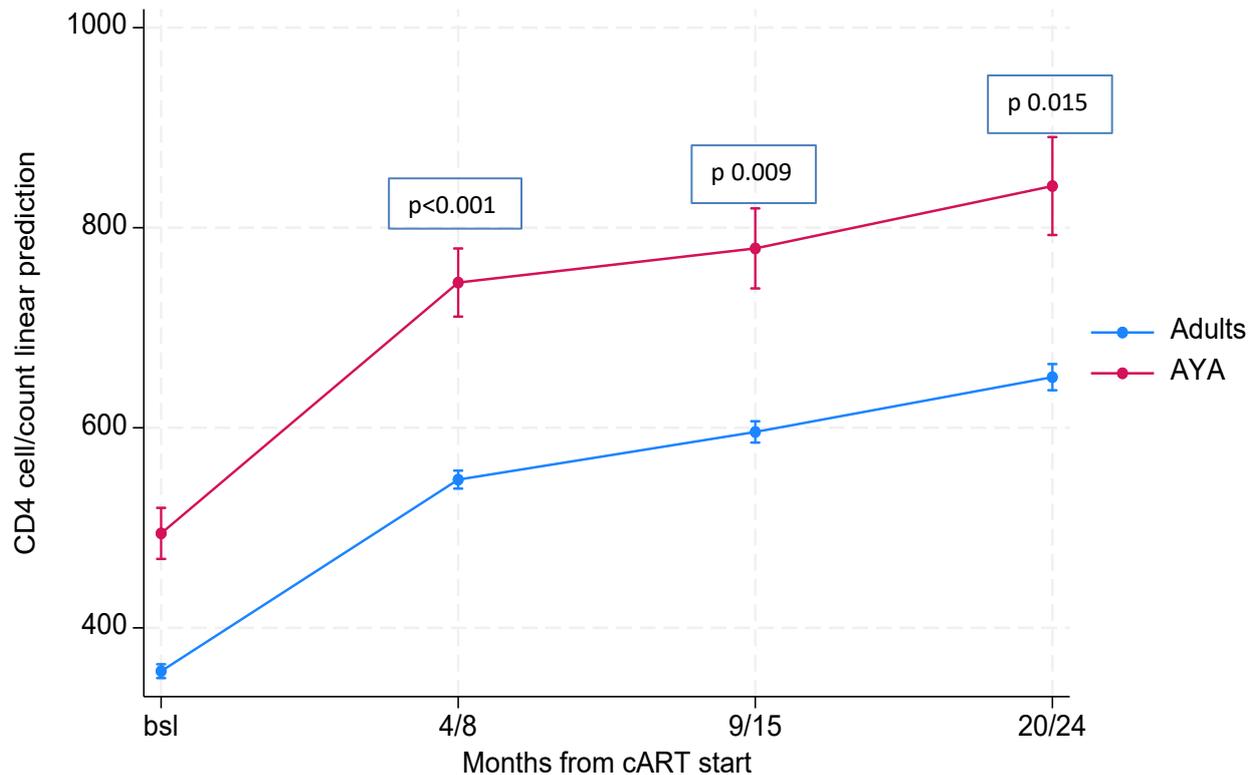


Figura 2 – Causa di TD (treatment discontinuation) ovvero interruzione di almeno un farmaco del primo regime tra adolescenti e giovani adulti (AYA) e tra gli adulti, 2014-2023

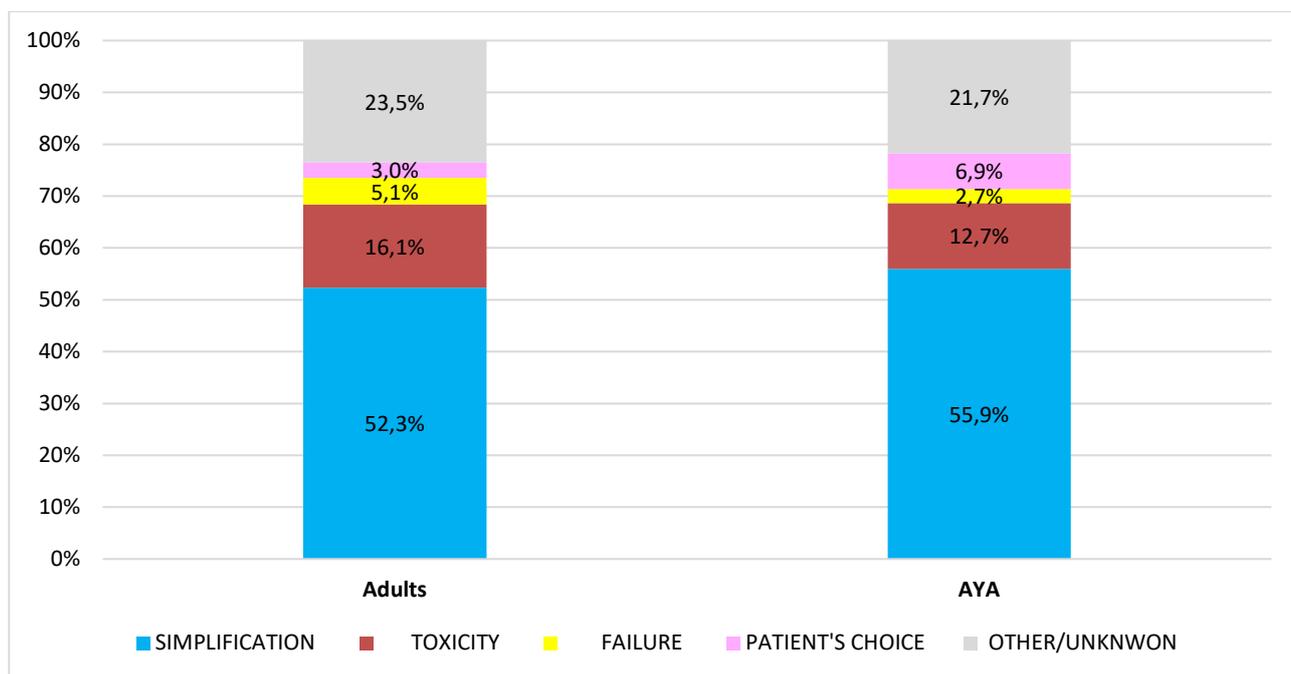


Tabella 2 - Hazard Ratios (HR) e Adjusted Hazard Ratios (AHR) di differenti outcomes in adolescent e giovani adult (AYA) vs adulti attraverso modelli di regressione di Cox

Outcomes	HR (95%IC) AYA vs Adulti	P	aHR (95%IC) AYA vs Adulti	P
Tempo a inizio cART ^[1] – subset arruolati ≥ 2015	0.83 (0.73-0.88)	<.001	0.98 (0.89-1.08)	0.680
Tempo a VF ^[2]	0.74 (0.52-1.04)	0.083	0.97 (0.68-1.39)	0.886
Tempo a TD, per qualsiasi motivo) ^[3]	1.03 (0.92-1.15)	0.569	1.10 (0.98-1.23)	0.120
Tempo a TD per scelta del paziente/aderenza ^[4]	2.34 (1.51-3.64)	<.001	2.21 (1.40-3.49)	0.001
Tempo a LTFU ^[5] – subset arruolati nei centri con import automatico dei dati	1.90 (1.48-2.43)	<.001	1.49 (1.15-1.92)	0.002

(1) Aggiustato per sesso, modalità trasmissione HIV, nazione di nascita Italia, AIDS, HIV-RNA arruolamento, CD4 arruolamento, anno diagnosi HIV, infezione acuta da HIV;
(2) Aggiustato per HIV-RNA cART, CD4 cART, sesso, anno prima ART, modalità trasmissione HIV, nazione di nascita Italia, AIDS;
(3) Aggiustato per sesso, modalità trasmissione HIV, HIV-RNA ART, CD4 ART, anno prima ART, classe prima ART, nazione di nascita italia, AIDS;
(4) Aggiustato per sesso, modalità trasmissione HIV, HIV-RNAcART, CD4 ART, anno prima ART, classe prima ART, nazione di nascita italia, AIDS, lavoro, educazione;
(5) Aggiustato per sesso, nazione di nascita italia, anno arruolamento, modalità trasmissione HIV, lavoro, educazione