

# L'impatto della terapia antiretrovirale sulla densità minerale ossea

## The impact of Antiretroviral therapy on bone mineral density

**Paola Bagella, Vito Fiore, Giorgia Caruana, Michela Melis, Francesca Peruzzo, Giordano Madeddu**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Università di Sassari, Italia

### Autore per la corrispondenza:

#### Paola Bagella, MD

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Sassari  
Viale San Pietro 8  
07100 Sassari  
[paola.bagella@tiscali.it](mailto:paola.bagella@tiscali.it)

### Keywords:

Antiretroviral therapy, bone mineral density, HIV

JHA 2016; 1(1): 53-56

DOI: 10.19198/JHA31413

### Riassunto

Il miglioramento della terapia antiretrovirale ha portato ad un aumento dell'età media nella popolazione HIV positiva con incremento delle co-morbidità. La co-morbidità ossea in corso di infezione da HIV ed i suoi rapporti con la terapia antiretrovirale sono oggetto di numerosi studi.

L'inizio della HAART determina un rimodellamento osseo con incremento degli osteoclasti e riduzione di BMD (bone mineral density) sia a livello lombare che femorale. Tale turnover, massimo nei primi 3 mesi, raggiunge un equilibrio a 12 mesi dall'inizio della terapia determinando una stabilizzazione della perdita di massa ossea. Il tenofovir (TDF), rispetto ad altri farmaci, si associa ad una aumentata riduzione di BMD sia nel paziente naive che negli switch. La classe degli inibitori delle proteasi, da tempo considerata responsabile del decremento di BMD in particolare nel distretto lombare, vede oggi ridimensionato il suo ruolo per il possibile bias nell'interpretazione della DEXA a causa dell'aumento del grasso viscerale indotto dalla classe.

Tra gli inibitori dell'integrasi, il raltegravir rappresenta l'unico farmaco con un buon impatto dimostrato sull'osso.

La possibilità di limitare con l'uso dei bifosfonati l'altrimenti inevitabile perdita di massa ossea associata alla HAART suggerisce come specifici interventi possano ridurre l'impatto dei farmaci. Considerato l'invecchiamento della popolazione con infezione da HIV, si rende sempre più necessaria una personalizzazione della terapia antiretrovirale sin dal primo regime terapeutico.

### Abstract

*Since start of HAART, survival rate have been increased for people with HIV in parallel to an increase of non HIV-co-morbidities. Several studies evaluated the impact of HAART on bone mineral density.*

*BMD decreases rapidly in both femoral neck and lumbar spine after HAART initiation in parallel to an increase in bone turnover. Markers of bone resorption increase early after HAART initiation with the greatest rises seen by month 3, whereas markers of bone formation rise later. This characteristic bone turnover, explains the loss of bone mass that occur after HAART initiation.*

*TDF has been linked to a higher bone loss compared to other antiretroviral drugs both in naive and experienced patients.*

*The real impact of PI on BMD is still unclear. Infact, the alterations caused by PI in body fat could subtend an error in dexta measurement, particularly in spine BMD. Among integrase inhibitor, RAL is certainly the only one with a proven low impact on bone.*

*BMD decrease with HAART initiation is avoidable since bisphosphonates may have a favourable and significant impact on bone loss. Therefore, the need of antiretroviral therapy tailoring starting from the first regimen is a priority considering the aging of HIV-infected population.*

### Introduzione

Diversi studi hanno valutato il ruolo della terapia antiretrovirale (HAART) nella riduzione di massa ossea. (1). L'inizio della HAART si associa ad una rapida riduzione di BMD (bone mineral density) sia

nel distretto lombare che femorale. Tale riduzione si verifica nei primi 12 mesi dall'inizio della terapia per stabilizzarsi successivamente (2).

In un sotto-studio dello START, l'inizio immediato della HAART si associa ad una riduzione di BMD sta-

tisticamente significativa rispetto ad un inizio differito (3). Tale dato sarebbe verosimilmente legato alla prolungata esposizione ai farmaci in grado di dare tossicità. Nello specifico, mentre la BMD lombare diminuiva durante il primo anno di assunzione del trattamento per poi stabilizzarsi, la BMD del femore risultava invece in costante diminuzione, nei tre anni di follow up, in entrambi i bracci dello studio, con una riduzione tuttavia maggiore nel gruppo trattato precocemente (3).

Nei pazienti experienced, la ripresa di terapia si associa ad una perdita di massa ossea pari a quella successiva all'inizio di una prima linea di terapia, che risulta particolarmente marcata con l'uso di alcuni regimi. La ripresa della HAART in pazienti falliti ad un primo regime contenente inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), si è dimostrata più tollerata nel braccio in terapia con raltegravir (RAL) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) rispetto a LPV/r + inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (4). La riduzione di BMD, documentata alla DEXA, sottende un'intensa attività metabolica ossea. La determinazione dei markers di rimodellamento ha infatti mostrato che, dopo l'inizio della terapia, si assiste ad un aumento immediato, massimo nei primi 3 mesi, dell'attività degli osteoclasti seguito da un successivo bilanciamento tra riassorbimento e neoformazione che raggiunge un equilibrio al 12° mese. Tale condizione si riflette sulla BMD con un'iniziale riduzione, seguita da una successiva stabilizzazione (5).

### Ruolo del Tenofovir

Il tenofovir (TDF) causa una riduzione di BMD sia nei naive che negli switch. Un sottostudio del A5202 che ha confrontato in una popolazione naive i due backbone, ha dimostrato che tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) si associa ad una maggiore riduzione di BMD rispetto ad abacavir/lamivudina (ABC/3TC) (6).

Nei numerosi studi di switch da e verso TDF, si è constatato come TDF sia il farmaco antiretrovirale maggiormente implicato nella perdita di massa ossea (Tabella 1).

Le alterazioni metaboliche ossee suddette sono state infatti documentate anche in pazienti aviremici in terapia con TDF, escludendo quindi, come concausa, la possibilità di fattori legati alla replicazione virale che come è noto concorrono usualmente, insieme a fattori legati all'ospite, nel determinare la perdita di massa ossea.

Se è vero che il TDF determina una riduzione più

Tipo di switch terapeutico	Studio	Risultato
Da TDF ad altro regime	TROP (18)	Incremento BMD
	Osteo TDF (19)	
	Gilead 109 (20) Gilead 112 (21)	
Da altro regime a TDF	SWAP (22)	Riduzione BMD
	PREPARE (23)	

**Tabella 1.** Switch terapeutico e modifiche della BMD.

marcata della BMD rispetto ad altri regimi terapeutici, tale effetto sembra però essere limitato nel tempo. Lo studio UPBEAT ha infatti escluso un reale impatto del farmaco nella perdita di massa ossea a lungo termine. Il confronto tra una coorte di pazienti HIV positivi perlopiù in terapia con TDF (73%) e una coorte di HIV negativi, monitorati per 3 anni, non ha mostrato una riduzione significativa dei livelli di BMD nel tempo (7).

### Ruolo degli inibitori della proteasi

Alcuni studi, attraverso il confronto tra regimi contenenti inibitori della proteasi (PI) e regimi PI-sparing, hanno mostrato una chiara correlazione tra la classe e il decremento di BMD (6, 8-10), ma con un interessamento differente della colonna lombare rispetto al femore, che sembra essere meno interessato. Tale condizione non ha ancora una spiegazione precisa e questo porta a pensare che le conoscenze siano ad oggi limitate o che vi siano delle alterazioni sulla lettura della DEXA. Questa ipotesi può essere ritenuta plausibile considerando l'induzione, da parte dei PI, di variazioni della massa grassa. Studi di confronto tra atazanavir/ritonavir (ATV/r) e efavirenz (EFV) hanno mostrato come vi sia un incremento di peso e BMI nei pazienti che utilizzano PI rispetto ad NNRTI (6,11).

Lo studio di Yu et al. (12), ha valutato la correlazione tra variazioni di massa grassa e lettura della DEXA, evidenziando la possibilità che i pazienti trattati con farmaci induttori di accumulo di grasso viscerale mostrino una riduzione di BMD, principalmente a livello della colonna lombare. Tali risultati potrebbero in parte ridimensionare il ruolo dei PI inducendo a considerare la possibilità che si tratti invece di artefatti di lettura legati al lipoaccumulo. Sicuramente sono necessari ulteriori dati, soprattutto, sui PI di nuova generazione, ma fino ad allora il quesito rimane aperto.

## Ruolo degli Inibitori dell'integrasi

Gli inibitori dell'integrasi (INI) sono attualmente considerati la classe di farmaci meno implicata nel danno osseo. Dati significativi in merito derivano dal sottostudio sull'osso del NEAT 001 (13), dove il confronto tra RAL e TDF/FTC, associati a darunavir/ritonavir (DRV/r), mostrava un'assoluta superiorità di tale INI nel preservare la BMD. Un importante contributo è stato fornito dal sottostudio di ACTG 5257 riguardo la riduzione di BMD in un confronto tra l'uso come terzo farmaco di DRV/r vs ATV/r e PI vs RAL (14). Se nel primo caso si vinceva una sostanziale sovrapposibilità di azione tra i due PI, quando questi venivano confrontati con l'INI mostravano un impatto significativamente maggiore sulla BMD, confermando ancora una volta la superiorità di RAL in tal senso. Se anche si considerasse, come precedentemente trattato, la possibilità di artefatto portato dall'accumulo di grasso viscerale in corso di utilizzo di PI, sarebbe comunque incontrovertibile il dato fornito dalla migliore performance di RAL sia a livello della colonna che a livello del femore. Differenti sono invece i dati disponibili su elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI) che non ha mostrato lo stesso profilo di safety sull'osso, pur appartenendo a tale classe. Lo studio WAVES, infatti, attraverso una valutazione comparativa tra ATV/r ed EVG/COBI a parità di backbone, non ha mostrato differenze significative tra i due nella loro azione sul BMD. Per quanto riguarda dolutegravir (DTG), invece, sono ancora in corso trials e studi osservazionali

volti a mostrarne l'azione a livello osseo. In attesa di dati convincenti è dunque attualmente più corretto asserire che RAL abbia un'azione maggiormente protettiva nei confronti dell'osso rispetto agli altri farmaci della stessa classe.

## Evitare o prevenire il danno osseo

La riduzione di BMD, più o meno evidente in base al regime terapeutico, è una problematica considerata inevitabile all'inizio e nel corso della HAART rendendo necessari interventi volti a limitarne l'impatto. Lo studio ACTG A5280 (15), con la comparazione dell'utilizzo di Vitamina D vs placebo nei pazienti in HAART, ha mostrato un impatto positivo sulla BMD. Tale opzione è da considerarsi utile vista anche la facilità di applicazione. Ancora più interessanti, inoltre, sembrano i dati forniti dall'utilizzo dell'acido zolendronico. Una singola dose di 5 mg e.v. vs placebo, testata su 63 pazienti all'inizio di HAART con TDF/FTC/ATV/r, ha fornito risultati estremamente promettenti nell'ambito della prevenzione del danno osseo a un follow-up di 48 settimane (16). Altrettanto promettenti risultano i dati preliminari del trial sull'utilizzo di alendronato (APART), studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco vs placebo, su pazienti naive che iniziano una terapia con utilizzo di TDF/FTC (17). Da tali studi emergono elementi positivi per cui, in un futuro non troppo lontano, la riduzione di BMD associata all'inizio di HAART potrebbe essere una problematica più facilmente affrontabile. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. *Bone loss in HIV: a contemporary review*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22: 446-51.
2. Van Vonderen MG, Lips P, van Agtmael MA, et al. *First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir*. *AIDS* 2009; 23: 1367-76.
3. Hoy JF, Grund B, Roediger M, et al. *Effects of immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy on bone mineral density: a substudy of the INSIGHT strategic timing of antiretroviral therapy (START) study*. 15th European AIDS Conference, October 21-24, 2015, Barcelona. Abstract ADRLH-62.
4. Martin A, Moore C, Mallon PW, et al. *Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy*. *AIDS* 2013; 27: 2403-11.
5. van Vonderen MGA, Mallon PWG, Murray B, et al. *Changes in bone biomarkers in antiretroviral naive HIV-infected men randomised to nevirapine/lopinavir/ritonavir (NVP/LPV/r) or zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir (AZT/3TC/LPV/r) help explain limited loss of bone mineral density over first 12 months after antiretroviral therapy (ART) initiation*. CROI 2011 Feb 27-march 2 Boston.
6. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. *Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202*. *J Infect Dis* 2011; 203: 1791-801.
7. Tinago W, Cotter A, Macken A, et al. *Predictors of longitudinal change in bone mineral density in a cohort of HIV positive and negative subjects*. CROI 2015. February 23-26, 2015. Seattle, Washington. Abstract 774.

8. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. *Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients.* AIDS 2009; 23: 817-24.
9. Madeddu G, Spanu A, Solinas P, et al. *Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy.* Q J Nucl Med Mol Imaging 2004; 48: 39-48.
10. Madeddu G, Spanu A, Solinas P, et al. *Different impact of NNRTI and PI-including HAART on bone mineral density loss in HIV-infected patients.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19: 4576-89.
11. Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, et al. *Weight and lean body mass change with antiretroviral initiation and impact on bone mineral density.* AIDS 2013; 27: 2069-79.
12. Yu EW, Thomas BJ, Brown JK, et al. *Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT.* J Bone Miner Res 2012; 27: 119-24.
13. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, et al. *Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial.* Lancet HIV 2015; 2: e464-73.
14. Brown TT, Moser C, Currier JS, et al. *Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir.* J Infect Dis 2015; 212: 1241-9.
15. Overton ET, Chan ES, Brown TT, et al. *High-Dose Vitamin D and Calcium Attenuates Bone Loss With ART Initiation: Results From ACTG A5280.* CROI 2014. March 3-6, 2014. Boston. Abstract 0133.
16. Ofotokun I, Titanji K, Lahiri CD, et al. *A Single-dose Zoledronic Acid Infusion Prevents Antiretroviral Therapy-induced Bone Loss in Treatment-naive HIV-infected Patients: A Phase IIb Trial.* Clin Infect Dis 2016; 63: 663-71.
17. Mallon P. *What exactly does antiretroviral therapy do to bone?* CROI 2016, Boston MA. [http://www.natap.org/2016/CROI/croi\\_204.htm](http://www.natap.org/2016/CROI/croi_204.htm)
18. Bloch M, Tong WW, Hoy J, et al. *TROP (Switch from Tenofovir to Raltegravir for Low Bone Density) study team Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks.* HIV Med 2014; 15: 373-80.
19. Negro E, Diez-Pérez A, Bonjoch A, et al. *Switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: changes in bone turnover markers and circulating sclerostin levels.* J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2104-7.
20. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. GS-US-292-0109 team. *Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study.* Lancet Infect Dis 2016; 16: 43-52.
21. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. GS-US-292-0112 Study Team. *Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 71: 530-7.
22. Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, et al. *Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial.* PLoS One 2012; 7: e32445.
23. Cotter AG, Vrouenraets SM, Brady JJ, et al. *PREPARE (Preventing Progression of Adipose Tissue Redistribution) Investigators. Impact of switching from zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density and markers of bone metabolism in virologically suppressed HIV-1 infected patients; a substudy of the PREPARE study.* J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1659-66.