

Progressione dell'aterosclerosi subclinica nei pazienti HIV-positivi naïve che iniziano una terapia antiretrovirale comprendente un inibitore dell'integrasi.

Subclinical atherosclerosis progression in HIV-positive patients starting an antiretroviral therapy including an integrase inhibitor.

Leonardo Calza, Marco Borderi, Vincenzo Colangeli, Bianca Granozzi, Pietro Malosso, Pierluigi Viale

Clinica Malattie Infettive, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna.

Autore per la corrispondenza:

Prof. Leonardo Calza
Clinica Malattie Infettive,
Policlinico S.Orsola-Malpighi,
Via G. Massarenti, 11-
40138 Bologna
Tel. 051 2143353
Fax 051 343500

leonardo.calza@unibo.it

Keywords:
HIV, raltegravir;
elvitegravir; dolutegravir;
intima-media thickness;
ecocolor Doppler

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2019; 4(3): 52 - 57

DOI: 10.19198/JHA31478

Riassunto

La malattia cardiovascolare è divenuta oggi una delle comorbidità più frequenti nei pazienti con infezione da HIV, ma disponiamo di dati molto limitati relativi all'effetto dei diversi regimi antiretrovirali sulla velocità di progressione della malattia aterosclerotica. Abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico sui pazienti HIV-positivi naïve alla terapia antiretrovirale che hanno iniziato una terapia con abacavir/lamivudina/dolutegravir (ABC/3TC/DTG), tenofovir alafenamide/emtricitabina + raltegravir (TAF/FTC + RAL) o tenofovir alafenamide/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat (TAF/FTC/EVG/c), valutando la progressione di malattia aterosclerotica mediante ecocolor-doppler carotideo effettuato al baseline e dopo 12 mesi di terapia. Sono stati arruolati complessivamente 77 pazienti (61 maschi), con età media di 44.6 anni: 25 nel gruppo 1, 24 nel gruppo 2 e 28 nel gruppo 3. Le caratteristiche basali dei pazienti erano sovrapponibili nei tre gruppi. Complessivamente 73 pazienti (94.8%) hanno completato il follow-up di 12 mesi ed effettuato un ecocolor-doppler carotideo al baseline e al termine del follow-up. Dopo 12 mesi l'IMT medio a livello della biforcazione carotidea era 0.745 mm nel gruppo ABC/3TC/DTG, 0.752 mm nel gruppo TAF/FTC + RAL e 0.716 mm nel gruppo TAF/FTC/EVG/c. L'aumento di IMT medio alla biforcazione carotidea e negli altri distretti esaminati a 12 mesi rispetto al valore basale è risultato statisticamente non significativo in tutti i gruppi. In conclusione, la terapia con ABC/3TC/DTG, TAF/FTC + RAL o TAF/FTC/EVG/c per 12 mesi nei pazienti naïve ha condotto ad un incremento medio dell'IMT non significativo e sovrapponibile per i tre regimi antiretrovirali.

Abstract

Cardiovascular disease has become one of the most common comorbidities among HIV-infected patients, but available data about the correlation between antiretroviral drugs and progression rate of atherosclerotic disease are still limited. We have performed an observational, prospective study involving HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naïve, adult patients who started an antiretroviral regimen including abacavir/lamivudine/dolutegravir (ABC/3TC/DTG), tenofovir alafenamide/emtricitabine + raltegravir (TAF/FTC + RAL) or tenofovir alafenamide/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat (TAF/FTC/EVG/c). The progression rate of atherosclerosis has been assessed by carotid Doppler ultrasonography at baseline and after 12-month follow-up. Seventy-seven patients have been enrolled into the study: 61 males, with mean age of 44.6 years: 25, 24 and 28 patients in the ABC/3TC/DTG, TAF/FTC + RAL and TAF/FTC/EVG/c groups, respectively. The baseline features of the enrolled patients were comparable across the three groups. Overall, 73 patients (94.8%) completed the 12-month follow-up with both baseline and 12-month carotid ultrasonographies. At 12 months, the mean intima-media thickness (IMT) at the carotid bifurcation was 0.745 mm in ABC/3TC/DTG group, 0.752 mm in TAF/FTC + RAL group, and 0.716 mm in TAF/FTC/EVG/c group. The mean increase in IMT at the carotid bifurcation and at other sites at 12 months was comparable across the three groups, and not statistically significant in each group. In conclusion, the initial antiretroviral therapy with ABC/3TC/DTG, TAF/FTC + RAL or TAF/FTC/EVG/c for 12 months led to a comparable and not significant increase in the progression rate of carotid atherosclerosis.

Introduzione

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha ridotto drasticamente la mortalità per sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e notevolmente

prolungato l'attesa media di vita dei pazienti con infezione da HIV, divenuta sovrapponibile a quella della popolazione generale (1).

Parallelamente alla diminuzione dell'incidenza

di malattie opportunistiche AIDS-definienti e all'aumento dell'età media dei pazienti, si è assistito negli ultimi anni all'aumento della prevalenza di comorbidità non direttamente associate all'infezione da HIV, quali la malattia cardiovascolare, le epatopatie croniche, la malattia renale, l'osteopenia/osteoporosi e varie forme di neoplasie. Queste complicanze rappresentano oggi le cause più frequenti di mortalità tra i pazienti HIV-positivi e riconoscono una patogenesi complessa e multifattoriale, derivando anche, oltre che dai fattori di rischio tradizionali, dall'azione diretta del virus e dallo stato di infiammazione/immunoattivazione sistemica da esso indotto (2, 3).

La malattia cardiovascolare è divenuta oggi, a seconda della diversa area geografica, la prima o la seconda causa di morte nei pazienti con infezione da HIV. L'aterosclerosi sistemica, infatti, procede più rapidamente nelle persone HIV-positive rispetto alla popolazione generale, conducendo ad una maggiore incidenza di infarto miocardico ed eventi cerebrovascolari, che inoltre si manifestano in una fascia di età più precoce. Questa malattia aterosclerotica accelerata è il risultato di un'elevata prevalenza tra i soggetti HIV-positivi dei fattori di rischio tradizionali (fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete, uso di stupefacenti, etc.), ma anche dello stato di infiammazione cronica persistente nei pazienti con viremia soppressa per effetto di molteplici fattori (viremia residua, traslocazione microbica, coinfezioni, etc.) (4-6).

Infine, il ruolo della terapia antiretrovirale in questo ambito appare controverso. Se da un lato infatti la terapia di combinazione, sopprimendo la replicazione virale, in generale riduce il rischio cardiovascolare, dall'altro lato gli studi di coorte hanno evidenziato il ruolo di alcuni farmaci antiretrovirali nel determinare un modesto ma significativo aumento del rischio di infarto miocardico e ictus cerebrale. I dati sulla correlazione tra specifici regimi antiretrovirali e velocità di progressione della malattia aterosclerotica sono però tuttora alquanto limitati (7-10).

A questo riguardo abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico sui pazienti della nostra Clinica, naive alla terapia antiretrovirale, che hanno iniziato una terapia triplice comprendente dolutegravir, raltegravir o elvitegravir/cobicistat, per valutare la velocità di progressione dell'aterosclerosi mediante EcocolorDoppler carotideo durante i primi 12 mesi di trattamento.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico, della durata di 12 mesi, sui pazienti adulti con infezione da HIV-1, naive alla terapia antiretrovirale, afferenti agli Ambulatori della Clinica di Malattie Infettive del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna tra il Gennaio 2016 e il Dicembre 2017 e che hanno iniziato la terapia antiretrovirale con un regime farmacologico costituito da abacavir/lamivudina/dolutegravir (ABC/3TC/DTG) o tenofovir alafenamide/emtricitabina più raltegravir (TAF/FTC + RAL) o tenofovir alafenamide/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat (TAF/FTC/EVG/c). I criteri di inclusione comprendevano: età >18 anni; regolare follow-up clinico e laboratoristico durante i 12 mesi successivi all'arruolamento; aver effettuato un EcocolorDoppler dei tronchi sovraortici (TSA) entro 1 mese dall'inizio della terapia antiretrovirale.

I criteri di esclusione comprendevano: precedente diagnosi di malattia cardiovascolare aterosclerotica (infarto miocardico, cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare) o diabete mellito; interruzione o variazione della terapia antiretrovirale durante il follow-up di 12 mesi; aderenza alla terapia antiretrovirale <95%; mancanza di un follow-up regolare per almeno 12 mesi; diagnosi di AIDS; conta dei linfociti T CD4+ <200 cellule/mm³; tossicodipendenza attiva; alcolismo; gravidanza o allattamento.

I pazienti arruolati sono stati monitorati con visite ed esami di laboratorio ogni 4 mesi per 12 mesi a partire dal momento dell'arruolamento. Durante ogni visita sono stati valutati anamnesi, esame obiettivo, pressione arteriosa, circonferenza addominale (CA), peso, altezza, indice di massa corporea (body mass index, BMI), eventuali eventi avversi, aderenza al trattamento, terapie concomitanti. L'aderenza al trattamento è stata valutata mediante la somministrazione di un questionario. Gli esami di laboratorio sono stati effettuati dopo un digiuno di almeno 8 ore e comprendevano: emocromo completo con sottopopolazioni linfocitarie, HIV RNA, profilo lipidico (trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL), glucosio, insulina, aspartato amino-transferasi (AST), alanina-amino-transferasi (ALT), bilirubina frazionata, urea, creatinina, acido urico, calcio, fosforo, creatina-fosfochinasi (CPK), lipasi, esame del sedimento urinario. Il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica a 10 anni è stato calcolato mediante l'algoritmo dell'American Heart Association/American College of Cardiology del 2013 (11).

Gruppi	ABC/3TC/ DTG	TAF/FTC + RAL	TAF/FTC/ EVG/c
N. pazienti	25	24	28
N. maschi (%)	19 (76)	19 (79)	23 (82)
N. caucasici (%)	24 (96)	24 (100)	27 (96)
Età media ± DS (anni)	43.9 ± 14.7	44.8 ± 15.2	44.4 ± 13.8
Omosessuali/eterosessuali/TD	11/10/4	12/10/2	15/9/4
N. pazienti con infezione cronica da HCV (%)	2 (8)	1 (4.2)	3 (10.7)
N. pazienti con infezione cronica da HBV (%)	1 (4)	1 (4.2)	2 (7.1)
Conta linfociti T CD4 ± DS (cell./mm ³)	376 ± 148	391 ± 177	365 ± 152
HIV RNA ± DS (Log 10 copie/mL)	4.2 ± 1.5	4.4 ± 1.7	4.5 ± 1.8
N. pazienti fumatori (%)	14 (56)	12 (50)	17 (61)
N. pazienti con ipertensione arteriosa (%)	3 (12)	4 (17)	5 (18)
Concentrazione colesterolo tot. ± DS (mg/dL)	214 ± 35	211 ± 44	206 ± 39
Concentrazione colesterolo LDL ± DS (mg/dL)	141 ± 29	137 ± 25	131 ± 23
Concentrazione trigliceridi ± DS (mg/dL)	226 ± 85	231 ± 93	219 ± 77
N. pazienti con colesterolo tot. >200 mg/dL (%)	16 (64)	14 (58)	18 (64)
N. pazienti con trigliceridi >200 mg/dL (%)	19 (76)	16 (67)	20 (71)
Rischio cardiovascolare a 10 anni ± DS (%)	5.9 ± 1.8	6.4 ± 2.1	6.1 ± 1.6
CA ± DS (cm)	90.3 ± 11.1	89.2 ± 13.1	89.8 ± 11.7
BMI ± DS (Kg/m ²)	24.2 ± 4.4	24.5 ± 4.9	24.6 ± 5.2
N. pazienti in terapia con statina (%)	8 (32)	9 (37)	10 (36)

Le variabili continue sono espresse come valore medio + una deviazione standard (DS).
ABC/3TC/DTG, abacavir/lamivudina/dolutegravir; TAF/FTC + RAL, tenofovir alafenamide/emtricitabina +
raltegravir; TAF/FTC/EVG/c, tenofovir alafenamide/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat; TD, tossicodipen-
dente iniettivo; HCV, virus dell'epatite C; HBV, virus dell'epatite B; LDL, lipoproteina a bassa densità; CA,
circonferenza addominale; BMI, indice di massa corporea.

Tabella 1. Caratteristiche basali dei pazienti arruolati nello studio.

L'HIV RNA è stato determinato mediante la metodica COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germania), con limite di sensibilità posto a 50 copie/mL.

L'EcocolorDoppler dei TSA è stato ripetuto dopo 12 mesi (± 1 mese) dall'inizio della terapia antiretrovirale. L'EcocolorDoppler dei TSA (arteria carotide comune,

biforcazione carotidea ed arteria carotide interna) è stato eseguito nel nostro Policlinico dallo stesso ecografista utilizzando un ecografo "Philips HDI 5000 power colour-Doppler" con sonda 7.5-MHz (Koninklijke Philips Electronics, Eindhoven, the Netherlands). In ogni valutazione ecografica il paziente è stato posto in posizione supina a riposo per almeno 10 minuti prima dell'esame. L'ecografista ha valutato l'arteria carotide comune, la biforcazione carotidea e almeno i primi 2 cm dell'arteria carotide interna durante la fase telediastolica. Durante la valutazione la testa del paziente era iper-estesa ed extra-ruotata dal lato opposto. La valutazione morfologica delle lesioni carotidiche è stata effettuata usando sia l'ecografia sia il metodo color-Doppler per meglio definire il profilo delle lesioni e valutare lo spessore medio-intimale (intima-media thickness, IMT). Nel dettaglio, si definisce placca carotidea una lesione con IMT ≥1.2 mm in qualunque sede, in conformità con le Linee Guida dell'European Society of Cardiology (12).

I dati sono presentati come media ± una deviazione standard (DS) per quanto riguarda i dati descrittivi, mentre le comparazioni tra i gruppi sono state effettuate mediante lo Student t test, il Mantel-Haenszel χ^2 test o il Fisher exact test (quando appropriati), con il livello di significatività statistica pari a $p < 0.05$.

Risultati

Sono stati arruolati complessivamente 77 pazienti, di cui 61 maschi e 75 di etnia caucasica, con età media pari a 44.6 anni. Nel gruppo ABC/3TC/DTG sono stati inclusi 25 pazienti, nel gruppo TAF/FTC + RAL 24 e nel gruppo TAF/FTC/EVG/c 28. Le caratteristiche demografiche, epidemiologiche, cliniche e laboratoristiche al baseline dei pazienti arruolati sono riassunte nella **Tabella 1** e sono risultate sovrapponibili nei tre gruppi.

Al momento dell'arruolamento, il valore medio dei linfociti T CD4 era 388 cell/mm³ e quello dell'HIV RNA era 4.3 log₁₀; 21 pazienti (27.3%) avevano una viremia basale >100,000 copie/mL. La concentrazione media di trigliceridi era 227 mg/dL, quella di colesterolo totale 212 mg/dL, quella di colesterolo LDL 135 mg/dL; l'ipercolesterolemia era presente in 48 pazienti (62.3%) e l'ipertrigliceridemia in 55 (71.4%). I pazienti fumatori erano 43 (55.8%), una diagnosi di ipertensione arteriosa era presente in 12 pazienti (15.6%), il valore medio del BMI era 24.4 Kg/m² e il rischio medio a 10 anni di malattia cardiovascolare aterosclerotica era pari al 6.2%.

Al termine del follow-up 4 pazienti sono stati esclusi dallo studio perché non si sono sottoposti all'EcocolorDoppler previsto dopo 12 mesi dall'arruolamento.

I valori medi basali dell'IMT nei tre gruppi a livello delle arterie esaminate (carotide comune, biforcazione carotidea e carotide interna) sono riportati nella Tabella 2 e risultano tra loro sovrapponibili. Le variazioni dell'IMT in ciascun gruppo tra il valore basale e quello misurato dopo 12 mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale a livello dei tre distretti arteriosi sono riportati sempre nella **Tabella 2**.

Complessivamente nella popolazione arruolata dopo 12 mesi di terapia antiretrovirale si è registrato un incremento dell'IMT medio pari a 0.019 ± 0.013 mm a livello dell'arteria carotide comune, 0.021 ± 0.016 mm a livello della biforcazione carotidea e 0.025 ± 0.018 mm a livello dell'arteria carotide interna. La variazione dell'IMT medio dopo 12 mesi rispetto al valore basale è risultata sovrapponibile nei tre gruppi e non significativa in ciascun gruppo (**Tabella 2**).

Al baseline è stata riscontrata la presenza di placche carotidiche in 2 pazienti (8%) nel gruppo ABC/3TC/DTG, in 3 (12.5%) nel gruppo TAF/FTC + RAL e in 3 (10.7%) nel gruppo TAF/FTC/EVG/c, senza differenze significative tra i gruppi. Dopo 12 mesi, la prevalenza di placche carotidiche è rimasta invariata in ciascuno dei tre gruppi (**Figura 1**).

Per quanto concerne i parametri lipidici, la variazione dopo 12 mesi del colesterolo totale medio è stata +6.3 mg/dL nel gruppo ABC/3TC/DTG, + 4.5 mg/dL nel gruppo TAF/FTC + RAL, + 9.2 mg/dL nel gruppo TAF/FTC/EVG/c (variazione non significativa rispetto al valore medio basale in ciascun gruppo). La variazione dopo 12 mesi del valore medio dei trigliceridi è stata +11.6 mg/dL nel gruppo ABC/3TC/DTG, + 9.8 mg/dL nel gruppo TAF/FTC + RAL, + 19.8 mg/dL nel gruppo TAF/FTC/EVG/c (variazione significativa rispetto al valore medio basale solo nel gruppo TAF/FTC/EVG/c, $p=0.023$).

La variazione del BMI dopo 12 mesi è risultata sovrapponibile nei tre gruppi e non significativa in ogni gruppo. L'incremento del BMI medio è stato pari a 0.49 Kg/m² nel gruppo ABC/3TC/DTG, 0.52 Kg/m² nel gruppo TAF/FTC + RAL e 0.47 Kg/m² nel gruppo TAF/FTC/EVG/c.

Al termine del follow-up di 12 mesi, complessivamente 72 pazienti (93.5%) presentavano la viremia soppressa (HIV RNA <50 copie/mL) e l'incremento medio dei linfociti T CD4 è stato pari a 186 cell/mm³ (range, 54-353 cell/mm³).

Arteria carotide comune			
Gruppo	IMT basale (mm)	Variazione (mm)	p*
ABC/3TC/DTG	0.725 ± 0.211	+0.021 ± 0.011	0.078
TAF/FTC + RAL	0.711 ± 0.236	+0.018 ± 0.013	0.102
TAF/FTC/EVG/c	0.709 ± 0.198	+0.017 ± 0.015	0.431
Biforcazione carotidea			
Gruppo	IMT basale (mm)	Variazione (mm)	p*
ABC/3TC/DTG	0.722 ± 0.233	+0.023 ± 0.018	0.189
TAF/FTC + RAL	0.736 ± 0.251	+0.016 ± 0.012	0.317
TAF/FTC/EVG/c	0.693 ± 0.218	+0.024 ± 0.016	0.276
Arteria carotide interna			
Gruppo	IMT basale (mm)	Variazione (mm)	p*
ABC/3TC/DTG	0.698 ± 0.254	+0.029 ± 0.017	0.092
TAF/FTC + RAL	0.713 ± 0.231	+0.022 ± 0.016	0.301
TAF/FTC/EVG/c	0.705 ± 0.242	+0.027 ± 0.019	0.149

*p riferito alla variazione tra il valore basale e il valore dopo 12 mesi.
 ABC/3TC/DTG, abacavir/lamivudina/dolutegravir; TAF/FTC + RAL, tenofovir alafenamide/emtricitabina + raltegravir; TAF/FTC/EVG/c, tenofovir alafenamide/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat; IMT, intima-media thickness (valore espresso come media tra arteria carotide destra e arteria carotide sinistra).

Tabella 2. Variazioni del valore medio dello spessore medio-intimale carotideo dopo 12 mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale.

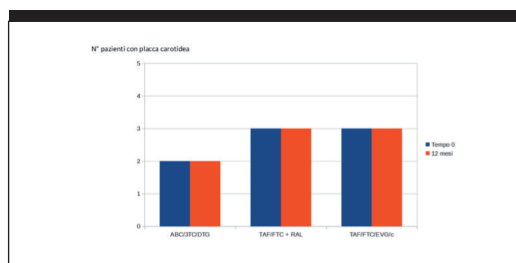


Figura 1. Prevalenza di placche carotidiche nei tre gruppi all'inizio della terapia antiretrovirale e dopo 12 mesi.

Tutti e tre i regimi farmacologici sono stati complessivamente ben tollerati in quanto gli effetti collaterali sono risultati non frequenti e generalmente di modesta entità in ciascun gruppo. L'effetto collaterale riportato più spesso è rappresentato dai disturbi gastrointestinali che sono stati riferiti da 6 pazienti (24%) nel gruppo ABC/3TC/DTG, da 5 (21%) nel gruppo TAF/FTC + RAL e da 8 (28%) nel gruppo TAF/FTC/EVG/c.

Discussione

In letteratura gli studi sull'associazione tra classi di farmaci antiretrovirali e velocità di progressione della malattia aterosclerotica sono ancora oggi scarsi e non del tutto concordi.

Alcuni dati hanno evidenziato un potenziale ruolo degli inibitori della proteasi nell'accelerare la progressione del danno vascolare. Uno studio di coorte ha valutato la variazione dell'IMT all'EcocolorDoppler carotideo, oltre a quella del calcium score coronarico, in 211 pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale. Dopo un follow-up di 6 anni, oltre ai fattori di rischio tradizionali (età, fumo, dislipidemia, diabete), anche un basso valore nadir dei linfociti T CD4+ e l'uso degli inibitori della proteasi sono risultati associati ad un maggiore incremento dell'IMT carotideo (13). Un altro studio osservazionale cross-sectional ha riscontrato in 80 pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale una correlazione significativa tra aterosclerosi subclinica e trattamento con inibitori della proteasi (14). Una meta-analisi di 57 studi clinici ha analizzato la correlazione della malattia aterosclerotica con infezione da HIV, terapia antiretrovirale e uso degli inibitori della proteasi, dimostrando un valore medio più elevato di IMT carotideo nei pazienti HIV-positivi in terapia e, con particolare evidenza, in trattamento con la suddetta classe di farmaci (15).

Nello studio di coorte PREVALEAT II sono stati valutati i pazienti advanced naive (ovvero con conta di linfociti T CD4+ <200 cellule/mm³) che hanno iniziato una terapia antiretrovirale comprendente efavirenz, atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir, analizzando sia la variazione dell'IMT carotideo sia quella della flow mediated vasodilation (FMD) e di alcuni marcatori sierici di infiammazione. Dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento, i pazienti in terapia con darunavir/ritonavir hanno evidenziato un rischio significativamente maggiore di incremento dell'IMT rispetto a quelli in terapia con efavirenz (16).

In uno studio osservazionale pilota su 12 pazienti con coinfezione da HIV-HCV che hanno effettuato uno switch della terapia antiretrovirale ad un regime duplice costituito da un inibitore della proteasi con ritonavir più maraviroc, si è osservata dopo 48 settimane una significativa riduzione dell'IMT carotideo in 6 pazienti, mentre non si è verificata alcuna variazione significativa dell'IMT negli altri 6 casi (17).

Al momento gli unici dati sull'effetto degli inibitori dell'integrasi sulla progressione dell'aterosclerosi valutata mediante EcocolorDoppler dei TSA sono

quelli ricavati dallo studio randomizzato A5257, che ha confrontato efficacia e tollerabilità nei pazienti naive di tre regimi antiretrovirali costituiti da tenofovir disoproxil/emtricitabina più atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o raltegravir. Nel sottostudio A5260s, infatti, è stata analizzata in 328 pazienti la variazione dell'IMT carotideo associata ai tre regimi farmacologici e dopo 144 settimane di trattamento si è osservato un incremento significativamente minore dell'IMT nei pazienti trattati con atazanavir/ritonavir rispetto a quelli trattati con darunavir/ritonavir, mentre nel gruppo in terapia con raltegravir si è riscontrato un incremento dell'IMT intermedio rispetto a quelli associati ai due inibitori della proteasi (18).

Il nostro studio, pur con i limiti di uno studio osservazionale prospettico condotto su un campione limitato di pazienti, ha dimostrato che l'inizio della terapia antiretrovirale con un regime farmacologico comprendente dolutegravir (associato ad abacavir/lamivudina), raltegravir (associato a tenofovir alafenamide/emtricitabina) o elvitegravir/cobicistat (associato a tenofovir alafenamide/emtricitabina) non ha prodotto dopo 12 mesi effetti significativi sulla velocità di progressione della malattia aterosclerotica. In particolare, i tre regimi con inibitori dell'integrasi non hanno prodotto incrementi statisticamente significativi dell'IMT né della prevalenza di placche carotidiche rilevati mediante EcocolorDoppler dei vasi epiaortici. Il trattamento con i tre inibitori dell'integrasi non ha neppure prodotto un aumento significativo del peso corporeo, del BMI e dei parametri lipidici, ad eccezione di un aumento statisticamente significativo dei trigliceridi osservato nel gruppo trattato con elvitegravir/cobicistat.

Tra i limiti dello studio va sottolineato come nei tre regimi siano presenti due diversi backbone nucleosidici/nucleotidici (abacavir/lamivudina o tenofovir alafenamide/emtricitabina), per cui i risultati finali potrebbero risentire non solo dell'effetto dell'inibitore dell'integrasi, ma anche del diverso backbone utilizzato. In attesa di nuovi e più ampi studi randomizzati che possano approfondire le nostre conoscenze al riguardo, la terapia antiretrovirale iniziale con inibitore dell'integrasi (dolutegravir, raltegravir o elvitegravir/cobicistat) sembra dunque priva di effetti rilevanti sulla progressione della malattia aterosclerotica e risulta pertanto un'opzione terapeutica vantaggiosa rispetto alla comorbidità cardio-metabolica, in particolare nei pazienti con rischio cardiovascolare di base da moderato a elevato. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Miners A, Phillips A, Kreif N, Rodger A, Speakman A, Fisher M, et al. *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-e40.
2. Petoumenos K, Law M. *HIV infection and comorbidities: a complex mix.* *Lancet HIV* 2015; e265-e266.
3. Hunt PW. *HIV and aging: emerging research issues.* *Curr Opin HIV AIDS* 2014; 9: 302-308.
4. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. *Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease.* *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2506-2512.
5. Boyd A, Meynard JL, Morand-Joubert L, Michon A, Boccara F, Bastard JP, et al. *Association of residual plasma viremia and intima-media thickness in antiretroviral-treated patients with controlled human immunodeficiency virus infection.* *PLoS One* 2014; 9: e113876.
6. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, et al. *Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study.* *PLoS One* 2019; 14: e0214735.
7. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH. *HIV infection and the risk of acute myocardial infarction.* *JAMA Intern Med* 2013; 173: 614-622.
8. Siedner MJ. *START or SMART? Timing of antiretroviral therapy initiation and cardiovascular risk for people with human immunodeficiency virus infection.* *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw032.
9. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A. *Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis.* *AIDS* 2009; 23: 1059-1067.
10. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A. *High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis.* *Atherosclerosis* 2015; 240: 197-204.
11. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S49-S73.
12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. *The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012).* *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
13. Volpe GE, Tang AM, Polak JF, Mangili A, Skinner SC, Wanke CA. *Progression of carotid intima-media thickness and coronary artery calcium over 6 years in an HIV-infected cohort.* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64: 51-57.
14. Godoi ET, Barndt CT, Lacerda HR, Godoi JT, Oliveira DC, Costa GF, et al. *Intima-media thickness in the carotid and femoral arteries for detection of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-positive individuals.* *Arq Bras Cardiol* 2017; 108: 3-11.
15. Sun D, Wu Y, Yuan Y, Wang Y, Liu W, Yang J. *Is the atherosclerotic process accentuated under conditions of HIV infection, antiretroviral therapy, and protease inhibitor exposure? Meta-analysis of the markers of arterial structure and function.* *Atherosclerosis* 2015; 242: 109-116.
16. Maggi P, Bellacosa C, Leone A, Volpe A, Ricci ED, Ladisa N, et al. *Cardiovascular risk in advanced naive HIV-infected patients starting antiretroviral therapy: comparison of three different regimens – PREVALEAT II cohort.* *Atherosclerosis* 2017; 263: 398-404.
17. Maggi P, Bruno G, Perilli F, Saracino A, Volpe A, Santoro C, et al. *Effects of therapy with maraviroc on the carotid intima media thickness in HIV-1-HCV coinfecting patients.* *In Vivo* 2017; 31: 125-131.
18. Stein JH, Ribbaudo HJ, Hodis HN, Brown TT, Tran TT, Yan M, et al. *A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness.* *AIDS* 2015; 29: 1775-1783.