

# Aumento del peso nelle persone che vivono con infezione da HIV: ritorno al benessere o effetto indesiderato della terapia antiretrovirale?

## Weight gain in people living with HIV infection: return to health or adverse event of antiretroviral therapy?

Lucia Taramasso<sup>1,2,3</sup>, Giorgio Bozzi<sup>3</sup>, Antonio Muscatello<sup>3</sup>, Alessandra Bandera<sup>1,2,3</sup>, Andrea Gori<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup> Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy

<sup>2</sup> Multidisciplinary Research in Health Science (MACH), Milan, Italy

<sup>3</sup> Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

### Riassunto

L'aumento di peso in corso di terapia antiretrovirale è stato considerato in passato un evento predittivo di aumentata sopravvivenza e migliori outcome a lungo termine nelle persone che vivono con infezione da HIV. In epoca recente, tuttavia, si è assistito ad un incremento della sopravvivenza e ad un aumento dell'invecchiamento e della prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari in questa popolazione, contesto in cui l'aumento di peso non è più considerato univocamente come un effetto benefico della terapia, ma piuttosto come un effetto collaterale non desiderato della stessa. In questa revisione narrativa della letteratura, riassumiamo i principali studi che hanno valutato l'effetto delle moderne terapie antiretrovirali sull'aumento di peso nei pazienti che vivono con infezione da HIV.

### Abstract

*Weight gain during antiretroviral therapy has been considered a predictive factor for increased survival and improved long-term outcomes in people living with HIV. In recent times, however, there has been an increase in survival, aging and cardiovascular risk in this population, and weight gain is no longer regarded as a beneficial effect of the therapy, but rather considered an undesired side effect. In this narrative review, we summarize the main studies that have assessed the effect of modern antiretroviral therapies on weight gain and discuss its main implications in patients living with HIV infection.*

### Peso e HIV nella storia

Storicamente, l'aumento di peso nelle persone che vivono con infezione da HIV è stato correlato ad un'aumentata sopravvivenza da tutte le cause e da una ridotta incidenza di complicanze AIDS correlate (1,2). L'effetto benefico dell'aumento di peso era più evidente quando costituiva un recupero da una situazione di deficit nutrizionali e wasting syndrome, spesso associata alle fasi più avanzate dell'infezione e non sempre reversibili, specialmente nei primi anni dell'epidemia, quando le armi terapeutiche contro l'infezione da HIV erano più limitate (3,4). Le terapie che si sono succedute nella pipeline terapeutica degli anni

successivi hanno progressivamente migliorato l'aspettativa di vita delle persone con infezione da HIV, consentendo la sopravvivenza e la risoluzione di molti casi di wasting syndrome, tuttavia con un nuovo effetto collaterale a carico dello sviluppo e della distribuzione del grasso corporeo, noto come lipodistrofia e caratterizzato da un lipoaccumulo centrale, non esente da un contraltare metabolico di aumentato rischio cardiovascolare, e più evidente con i vecchi farmaci antiretrovirali (5).

Le successive più moderne terapie hanno permesso il superamento di questo effetto collaterale, con un progressivo miglioramento dello stato di benessere delle persone che vivono con l'infezione da HIV.

### Autore per la corrispondenza:

**Lucia Taramasso**  
Malattie Infettive,  
Dipartimento di Medicina  
Interna, Fondazione  
IRCCS Ca' Granda Ospedale  
Maggiore Policlinico,  
Via Francesco Sforza 35,  
20122 Milano - Italy

taramasso.lucia@gmail.com

### Keywords:

HIV, weight gain, adverse events, INSTI, PI, NNRTI

### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2020; 5(1): 3-10

DOI: 10.19198/JHA31488

In epoca recente, tuttavia, si è gradualmente registrato un nuovo fenomeno metabolico paradossale in chi vive con l'infezione da HIV, vale a dire un aumento del sovrappeso e dell'obesità, la cui origine sembra essere multifattoriale, ma potenzialmente legata all'invecchiamento della popolazione ed all'utilizzo di alcuni dei nuovi farmaci utilizzati nel trattamento dell'infezione.

### **Invecchiamento ed aumento del peso nelle persone che vivono con l'infezione da HIV**

Grazie al progressivo miglioramento delle terapie antiretrovirali disponibili si sono verificati, nel corso degli anni, un migliorato benessere ed un aumento dell'aspettativa di vita delle persone che vivono con infezione da HIV (6).

L'invecchiamento di per sé costituisce un fattore di rischio per l'aumento di peso, in quanto, nella popolazione generale, un aumento di peso di circa 0.5 kg per anno viene osservato già dalla giovane età, con un progressivo aumento del peso negli anni fino all'età anziana, quando, a causa della perdita di massa magra, la curva del peso tende a invertire il suo andamento declinando (7). Le tempistiche di raggiunta del picco del peso nel corso della vita sono differenti in differenti etnie ed aree geografiche e nel sesso femminile e maschile (8). Nei paesi considerati a maggiore tenore economico, fra cui l'Italia, il sovrappeso e l'obesità sono in aumento progressivo nella popolazione generale, e sono più i maschi delle femmine ad essere sovrappeso o obesi (8), mentre nei paesi in via di sviluppo, anch'essi non esenti da un aumento di sovrappeso e obesità negli ultimi anni, queste condizioni sono più frequenti nel sesso femminile (8). Sulla base dei dati epidemiologici disponibili a livello mondiale, è possibile aspettarsi, nella popolazione generale non infetta da HIV, un picco di sovrappeso ed obesità nei paesi industrializzati attorno ai 55 anni per i maschi ed ai 60 anni per le femmine, mentre nei paesi in via di sviluppo il picco è atteso attorno ai 55 anni per le femmine ed ai 45 anni per i maschi, anche se con tassi inferiori rispetto a quelli osservati nei paesi industrializzati (8). Questi dati vanno sempre considerati quando si assiste ad un aumento di peso nel paziente con infezione da HIV, in quanto non tutti gli aumenti di peso sono attribuibili a fattori virali o terapeutici, ma una certa quota di obesità e sovrappeso è

attesa indipendentemente da essi, in linea con quanto atteso nella popolazione generale.

L'invecchiamento può quindi spiegare, almeno in parte, l'aumento di peso dei pazienti, ma non per questo rende il problema poco rilevante, essendo l'aumento di peso e l'invecchiamento insieme due fattori predisponenti nei confronti dell'insorgenza di problematiche cardiovascolari. Inoltre, recenti studi hanno evidenziato come alcune classi di farmaci, utilizzate nelle moderne terapie antiretrovirali, possano avere un impatto sull'aumento di peso dei pazienti in trattamento.

### **Aumento di peso e inibitori dell'integrasi (INSTI)**

Gli INSTI sono attualmente la classe di farmaci più utilizzata nella terapia di prima linea e nelle strategie di switch, grazie alla loro elevata efficacia e tollerabilità (9,10). Tuttavia recenti report hanno evidenziato la possibilità di un inatteso aumento del peso corporeo in corso del loro utilizzo in terapia (11–15). Le prime segnalazioni si sono verificate in particolare per i pazienti in trattamento con dolutegravir, quando Amélie Menard e colleghi per primi hanno osservato, in una lettera inviata ad AIDS nel 2017 (16), che il 7% delle interruzioni di DTG per eventi avversi nel loro centro era motivata da un eccessivo aumento di peso, compreso fra i 4 e i 12 kg. Da allora le segnalazioni si sono moltiplicate, suggerendo la correlazione fra DTG ad aumento di peso sia nel paziente naive che nell'experienced (13,17–20).

I due studi che più hanno destato scalpore nel paziente naive sono stati i trials NAMSAL ed ADVANCE (18,19). Nel NAMSAL, 310 pazienti posti in terapia di prima linea con DTG incrementavano il proprio peso mediano di 5 kg in un anno, mentre i pazienti in trattamento con efavirenz (EFV, 303 pazienti) avevano un incremento mediano di 3 kg. Nello stesso studio l'incidenza di obesità era del 12% nel primo gruppo di pazienti e del 5% nel secondo (19). Ancora più eclatanti sono stati i risultati dello studio ADVANCE, in cui, dopo 48 settimane, i pazienti in trattamento con DTG associato a tenofovir alafenamide/emtricitabina (TAF/FTC) aumentavano in media di oltre 6 kg (con un picco di oltre 10kg nelle donne incluse nello studio), rispetto ai 3 kg dei pazienti in trattamento con tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/FTC + DTG ed all'incremento inferiore ai 2 kg nei pazienti in TDF/FTC/EFV (18).

Per quanto riguarda i pazienti *experienced*, invece, i dati sottolineano un incremento di peso più modesto rispetto al *naive*, con dati non sempre univoci, e, in particolare, con alcuni studi che non confermano un particolare ruolo di dolutegravir nell'aumento di peso nello *switch*, dopo correzione dell'analisi per potenziali confondenti o sulla base del confronto con altri INSTI (21–23).

Per quanto riguarda gli altri inibitori dell'integrasi approvati e già in uso per il trattamento dell'infezione da HIV, bicitegravir (BIC), elvitegravir (EVG) e raltegravir (RAL), i dati sono meno conclusivi. Bicitegravir, vero competitor del dolutegravir nelle strategie terapeutiche future grazie alla sue caratteristiche di elevata efficacia e barriera genetica che lo accomunano a DTG, oltre alla disponibilità in un *single tablet regimen* con ottima tollerabilità, (24) sembrerebbe accomunato al DTG anche dall'effetto collaterale di possibile aumento di peso, almeno secondo una *pooled analysis* sui trials che esaminano il suo utilizzo in prima linea condotta da Paul Sax (25). In questo lavoro, si evidenziava un incremento di peso a 96 settimane di terapia di circa 4 kg sia nei pazienti in trattamento con BIC che in quelli che assumevano DTG, ed entrambi i gruppi avevano un aumento maggiore rispetto a quello registrato in corso di EVG, che a sua volta era di poco inferiore ai 3 kg (25). Lo stesso EVG è stato esaminato in differenti studi, e rispetto agli altri INSTI sembrerebbe essere il meno gravato dall'effetto sul peso (17,21), tanto che in un recente editoriale Brian Wood ha addirittura provocatoriamente ipotizzato un ruolo protettivo di EVG o di cobicistat (COBI), con cui EVG è sempre coformulato, sull'aumento di peso (26). Tuttavia, nell'unico studio che ha confrontato l'andamento del peso nei pazienti che hanno utilizzato cobicistat o ritonavir come booster (associati entrambi a darunavir), non erano state evidenziate differenze (27). Per quanto riguarda invece EVG non tutti gli studi hanno escluso un suo reale ruolo nell'incremento di peso, ed un recente lavoro ha effettivamente riscontrato un aumento di peso dopo lo *switch* a EVG (28). In questo lavoro 693 pazienti precedentemente in regimi non contenenti INSTI sviluppavano un significativo incremento di peso nell'anno successivo all'avvio di TAF/FTC/COBI/EVG rispetto al confronto con l'anno precedente (28). Tuttavia, non si può escludere un effetto del TAF su questi risultati.

Infine, anche nei pazienti trattati con raltegravir (RAL) un certo aumento di peso è stato riportato, non dissimile da quello in corso di DTG, (21,22) in studi di *switch*. Nel *naive*, nello studio americano condotto nella Vanderbilt Comprehensive Care Clinic cohort, la media aggiustata di incremento di peso corporeo a 18 mesi era di 3.4 Kg, maggiore rispetto a quella dei pazienti trattati con EVG e non significativamente differente da quella dei pazienti in DTG (17). Similarmente, nella coorte NA-ACCORD le proiezioni di incremento corporeo a 2 anni, calcolate su 24.000 pazienti in terapia di prima linea mostravano un incremento maggiore per DTG e RAL (+6kg e + 5 kg) rispetto a EVG (+4 kg), ed, ancora una volta, maggiore incremento del peso in terapia con INSTI rispetto a PI e NNRTI (11). I pazienti in trattamento di prima linea con RAL hanno inoltre dimostrato nello studio ACTG A5260s, dopo 96 settimane di trattamento, un incremento significativo di massa grassa a carico di tronco ed arti, tuttavia non differente da quello riscontrato nei pazienti che iniziavano un inibitore della proteasi (29). Tuttavia, nello *switch*, il passaggio a terapia con RAL è stato associato a minore incremento di BMI rispetto a quello riscontrato nei pazienti che passavano all'inibitore delle proteasi darunavir (21).

### Aumento di peso ed inibitori della proteasi (PI)

Anche se gli INSTI sono i farmaci attualmente più studiati e nell'occhio del ciclone per quanto riguarda l'aumento di peso, un certo incremento del peso corporeo è stato riportato in passato anche per altre classi di farmaci antiretrovirali, fra i quali i PI. In questo caso, peraltro, l'effetto andava sommato alle altre problematiche cardiovascolari legate all'uso dei PI, che, a differenza degli INSTI, sono stati implicati nella genesi dell'ipercolesterolemia, dell'ipertrigliceridemia, nell'insorgenza di resistenza insulinica e nell'ispessimento dell'intima media thickness arteriosa (30–32). In questo contesto l'aumento del peso potrebbe rivestire un ruolo più allarmante rispetto quello osservato in assenza di correlati metabolici. I dati di una coorte italiana di 680 pazienti *naive* alla terapia antiretrovirale hanno mostrato un aumento di peso non dissimile in chi avviava un regime contenente darunavir rispetto ad inibitori dell'integrasi (33). Similarmente, anche i dati delle coorti nordamericane NA-ACCORD hanno mostrato un aumento di peso nei pazienti

naive apparentemente maggiore in chi assumeva INSTI rispetto ai PI, ma tuttavia in assenza di una significatività statistica consistente nei multipli timepoint considerati, diversamente da quanto osservato nei pazienti in NNRTI, i quali ingrassavano significativamente meno dei pazienti INSTI-treated, durante tutta l'osservazione longitudinale dello studio (11). Anche nei dati recentemente presentati sull'avvio di terapia con doravirina nel naive, l'incremento di peso in chi veniva trattato con questo nuovo NNRTI era statisticamente comparabile con quello osservato nei pazienti in darunavir/ritonavir, così come la proporzione di pazienti che incrementavano il proprio peso di più del 5% rispetto al loro basale (25% in doravirina e 23% in darunavir) a 48 settimane. Al contrario, studi meno recenti e condotti in un'epoca dove l'utilizzo degli inibitori dell'integrasi era sicuramente meno diffuso e la maggior parte dei pazienti in NNRTI assumeva efavirenz, mostravano risultati più sfavorevoli nei confronti dei PI. Ad esempio, in uno studio americano pubblicato nel 2012 e condotto su 681 pazienti naive, i maggiori incrementi di BMI venivano registrati proprio nei pazienti che iniziavano la terapia di prima linea con PI boosterato, in una coorte ove il principale terzo farmaco alternativo al PI era un NNRTI (34). Anche in un altro studio condotto su un'ampia coorte di 9321 pazienti naive, i regimi PI-based erano associati ad un significativo aumento del BMI ad un anno dall'avvio della terapia rispetto gli NNRTI, anche se l'incremento di peso non comportava un eccesso di sovrappeso nello studio in questione, pur correlando con il rischio di insorgenza di diabete (35). Per quanto riguarda lo switch terapeutico in pazienti con carica virale soppressa, il passaggio a terapie con darunavir è stato associato ad un maggiore incremento di BMI rispetto a raltegravir (21), mentre non sembravano esserci differenze nei cambiamenti di peso registrati nei pazienti che effettuavano uno switch a trattamento con darunavir associato a ritonavir o a cobicistat (27). Al contrario, in uno studio americano condotto su 3468 pazienti e presentato alla Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2019, era proprio lo switch a regimi non contenenti PI a costituire un fattore di rischio per un eccessivo incremento di peso rispetto ad altri regimi (23). In conclusione, l'effettivo ruolo dei PI sull'aumento di peso sembrerebbe più significativo nel naive che

non nel paziente experienced, e maggiormente evidente quando confrontato con i vecchi NNRTI, farmaci considerati in genere neutrali sull'effetto "weight gain".

### **Aumento di peso ed inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)**

I farmaci NNRTI vengono considerati generalmente una classe con effetto neutrale sull'aumento di peso e per questo motivo costituiscono il comparator per la maggior parte degli studi sull'argomento. Ad esempio, nello studio ADVANCE, i pazienti in EFV incrementavano il loro peso di circa 1.2 kg in 96 settimane, un aumento significativamente inferiore a quello registrato nello stesso studio nei pazienti in trattamento con DTG nei due gruppi di confronto, vale a dire di 4 e 6 kg a seconda dei backbones di accompagnamento (TDF/FTC o TAF/FTC) (18,36). Un altro celebre studio che ha utilizzato l'EFV come comparator rispetto al DTG è stato lo studio NAMSAL, in cui il gruppo di pazienti in EFV incrementava il proprio peso di 3 kg, rispetto ai 5 kg di incremento registrati nei pazienti in DTG, con incidenza di obesità nel 5 e nel 12 % dei pazienti, rispettivamente (19). In questi studi, nonostante i pazienti in EFV non fossero esenti da un aumento del peso corporeo, la significativa differenza rispetto ad altre classi ha supportato la teoria di un effetto neutro di questo farmaco sul peso (17,19,37). D'altro canto i nuovi NNRTI, rilpivirina (RPV) e doravirina (DOR) sono farmaci molto diversi da EFV dal punto di vista degli effetti collaterali e quanto riscontrato sul piano metabolico per EFV non sembrerebbe automaticamente trasferibile anche a questi nuovi farmaci, almeno per quanto riguarda il profilo lipidico (30,38). Per quanto riguarda i dati sul peso corporeo, i pazienti in RPV e DOR sembrerebbero incrementare maggiormente il loro peso rispetto a quelli in EFV (25,39). In particolare, nelle terapie di prima linea si è osservato nei pazienti in RPV un incremento di circa 3 kg, rispetto agli 1.7 kg di chi iniziava EFV, seppure con un peso finale sovrapponibile nei due gruppi, dopo l'incremento ponderale iniziale più pronunciato in RPV (25). Per quanto riguarda le strategie di switch terapeutico, la RPV non è stata associata a differenze significative nel cambio di BMI rispetto a quanto osservato negli INSTI ed in corso di darunavir in uno studio condotto su 1118

pazienti arruolati nella coorte SCOLTA, ed era l'unico farmaco in studio che non veniva associato ad un aumento significativo del BMI a 48 settimane nell'analisi univariata (21). Tuttavia, in questo studio non era stato effettuato un confronto con altri farmaci della classe degli NNRTI. Per quanto riguarda DOR i dati sono più scarsi e derivati dai soli trial registrativi, recentemente presentati ad EACS 2019 (39). A 96 settimane la variazione mediana del peso corporeo era comparabile in DOR (1.5 Kg, IQR -1.00,4.94) e darunavir (DRV) (0.7 Kg, IQR -1.85, 5.10), ma maggiore in DOR rispetto ad EFV (1.0 Kg, IQR -2.20,4.60,  $p=0.002$ ) (39), così come la frequenza di incremento ponderale  $>5\%$  risultava simile in DOR (26%) e DRV (23%), maggiore in DOR rispetto a EFV (20%) a 48 settimane, ma comparabile a 96 settimane. Gli effetti sul BMI risultavano comunque simili con i tre farmaci dello studio (39).

### Aumento del peso e backbones

Gli attuali studi focalizzati sulle variazioni del peso corporeo hanno spesso messo in primo piano il ruolo dei farmaci anchor, ma le associazioni in cui essi vengono utilizzati sono molteplici e basate solitamente sull'utilizzo di backbones inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. L'effetto di questi ultimi tuttavia non è sempre adeguatamente investigato negli studi sull'aumento di peso (11,17). In passato abacavir/lamivudina (ABC/3TC) e TDF/FTC venivano ritenuti farmaci con effetto neutrale su peso, BMI e massa magra (41), ma successivamente è stato evidenziato come sia ABC che TDF fossero associati a maggior incremento ponderale rispetto AZT in prima linea (25). D'altro canto, ABC era il backbone prevalentemente utilizzato nei primi pazienti in cui è stato segnalato l'aumento di peso in corso di DTG (16). Nell'analisi recentemente pubblicata da Paul Sax sui dati di sei trial clinici sponsorizzati, a 96 settimane, i pazienti in TDF assumevano circa 2 kg e quelli ABC circa 3 kg, mentre i pazienti in AZT incrementavano di meno di 0.4 kg (25). Nello stesso studio, l'incremento maggiore di peso, superiore ai 4 kg, veniva riscontrato nei pazienti in TAF (25), in linea con quanto riscontrato anche nel trial ADVANCE, dove i pazienti in TAF (associato a DTG) incrementavano di circa 6 kg in 48 settimane (18). Nello stesso studio anche i pazienti in TDF associato a DTG incrementavano il proprio peso, di circa 4 kg (18). Inoltre, veniva riportato un

pronunciato aumento della massa grassa a carico di tronco ed arti nei dati preliminari a 96 settimane dello studio ADVANCE, maggiore nei pazienti in trattamento con TAF rispetto a TDF (36). Nello stesso studio, veniva però evidenziato come una parte consistente dell'aumento di peso in TAF/FTC + DTG fosse attribuibile a un aumento della massa magra, anch'esso più pronunciato in questo gruppo di terapia rispetto a quanto riscontrato nei pazienti in TDF/FTC + DTG, in cui l'aumento di massa magra era comunque presente, e rispetto a TDF/FTC+EFV, in cui l'aumento complessivo di peso, ancorchè di molto inferiore a quello registrato negli altri gruppi di terapia e pari a circa 1 kg, era esclusivamente attribuibile ad un aumento della massa grassa, in assenza di variazioni della massa magra (36). Dati su un ruolo di TDF e TAF nell'aumento di peso sono anche stati presentati in un poster del registro SCOLTA ad EACS 2019, ove entrambi, in associazione a DTG, comportavano un rischio di aumento di peso significativo (definito come aumento maggiore del 7%), rispettivamente di due e di quattro volte superiore rispetto al backbone ABC/3TC (41). Tuttavia, in questo studio, l'incremento di peso avveniva prevalentemente nei pazienti naive (41), mentre pochi dati erano disponibili sullo switch. In generale, gli studi di switch sull'effetto dei backbone nell'aumento di peso sono a tutt'oggi carenti, ma qualche dato è stato raccolto su TAF in studi di coorte retrospettivi, che hanno effettivamente confermato un maggior aumento dopo lo switch rispetto a quanto riscontrato nell'anno precedente l'avvio di TAF (42,43). Sulla base di questi dati, se veramente l'aumento di peso fosse causato dall'effetto di uno o più farmaci combinati insieme, ci si potrebbe aspettare un minore aumento di peso nelle terapie duplici, dove un minor burden farmacologico dovrebbe consentire anche un minor burden di effetti collaterali correlati ai farmaci. Tuttavia, nell'unico confronto di peso disponibile fra dual e triplice terapia nel paziente naive ad oggi disponibile, lo studio GEMINI, l'incremento di peso a 96 settimane era di 2 kg nei pazienti in triplice terapia con TDF/3TC+DTG, mentre era di 3 kg nei pazienti in duplice terapia con 3TC+DTG (44); dati sul confronto fra dual e triplici terapie nello switch sono invece stati forniti dallo studio TANGO, dove i pazienti in duplice (3TC+DTG) e in triplice terapia (regimi contenenti TAF), assumevano un peso simile, di circa 0.8 kg in media a 48 settimane, tuttavia con un aumento di peso

che veniva riportato come evento avverso nel 2% dei pazienti in duplice vs. 6% dei pazienti in triplice terapia (45). Anche nel campo dei backbone dunque gli studi non sono ad oggi ancora conclusivi, anche se si conferma un più evidente aumento di peso nei pazienti naive ed un incremento decisamente meno impattante negli switch, indipendentemente dai farmaci in studio. La reale entità dell'effetto nel tempo dovrà essere investigata in futuro, quando follow up più prolungati saranno disponibili per i farmaci e le strategie terapeutiche di più recente ingresso in pratica clinica. Visti dati non del tutto concordi nei diversi studi disponibili si potrebbe ipotizzare che non esista un unico responsabile dell'aumento di peso, ma che molto dipenda dalla popolazione dello studio, l'etnia, l'associazione con anchor drugs ma anche dalla linea terapeutica.

### Aumento di peso in corso di ART negli HIV negativi

Pochi studi hanno valutato l'effetto sul peso corporeo dei farmaci antiretrovirali nelle persone non infette da HIV, tuttavia sono disponibili dati raccolti in uno studio di fase 2a sull'utilizzo di cabotegravir ed in studi sull'utilizzo della profilassi pre-esposizione (PREP) con TDF e TAF.

Per quanto riguarda le persone sottoposte a terapia con cabotegravir long-acting, non si è riscontrato in esse un aumento di peso significativo nel tempo rispetto a quelle trattate con placebo; tuttavia, se questo fosse dovuto a differenze farmacologiche di cabotegravir rispetto agli antiretrovirali già in uso, nel tipo di somministrazione parenterale anziché enterale, o semplicemente all'utilizzo in persone HIV negative anziché in pazienti con infezione attiva, deve ancora essere indagato (46). Per quanto riguarda gli studi di PREP, sono disponibili dati che confrontano TDF sia con placebo (iPREX study) che con TAF (DISCOVER) (47,48).

Nello studio iPREX, l'esposizione media a TDF/FTC era di 64 settimane. A 24 settimane veniva registrato un lieve ma significativo decremento del peso corporeo nel gruppo di persone in TDF/FTC legato a una riduzione del grasso corporeo documentata alla DEXA e non presente nei pazienti in placebo, che al contrario aumentavano sensibilmente il grasso corporeo (48). Il motivo di questa differenza non è stato compreso, né si sono riscontrate differenze sulla base o meno di effetti collaterali (nausea) nei pazienti con perdita di peso (48).

In ogni caso, anche in questo studio su soggetti non infetti, l'utilizzo di farmaci antiretrovirali non ha comportato un aumento di peso nei soggetti non-HIV. Infine, i dati dello studio DISCOVER offrono la possibilità di confrontare TDF e TAF in persone non infette da HIV, in assenza di confondenti legati alle terapie antiretrovirali di accompagnamento dei due farmaci e in assenza di confondenti legati all'azione del virus (47). In questo studio, dopo 96 settimane, le persone che assumevano TAF incrementavano il proprio peso di 1.7 Kg, mentre le persone in TDF assumevano in media 0.5 kg. La differenza fra i due gruppi risultava significativa, con  $p < 0.001$  (47).

In conclusione, i dati sono ancora scarsi e richiedono ulteriore approfondimento, tuttavia sembrerebbe che gli effetti sul peso corporeo della terapia ART su persone che non hanno subito gli effetti dell'infezione da HIV siano molto inferiori o assenti, rispetto a quelli che sono stati riscontrati in pazienti che vivono con l'infezione da HIV. Questi dati preliminari supporterebbero l'ipotesi dell'aumento di peso come ritorno al benessere in persone che hanno in precedenza subito un'alterazione metabolica a causa dell'infezione da HIV, piuttosto che far pensare ad un effetto collaterale diretto dei farmaci antiretrovirali.

### Conclusioni

La questione di come valutare, gestire e forse limitare al meglio l'aumento di peso durante il trattamento dell'HIV potrebbe assumere una sempre maggior rilevanza clinica, soprattutto nell'attuale clima di crescente diffusione dell'uso della ART, di aumento di sovrappeso e obesità, oltre che di crescente carico di malattie metaboliche e cardiovascolari nelle persone affette da HIV. I meccanismi tramite cui la terapia antiretrovirale potrebbe influire sull'aumento di peso sono a tutt'oggi non noti, così come non è noto come riconoscere i casi in cui l'aumento del peso corporeo comporti un incremento del rischio metabolico e quelli in cui al contrario costituisca un ritorno ad una condizione di benessere ottenuto grazie agli effetti favorevoli della terapia.

I dati al momento disponibili, seppur indicativi di un maggior rischio di incremento del peso con i più moderni regimi antiretrovirali rispetto ai vecchi regimi, non sono tali da supportare un ritorno a terapie meno efficaci o meno tollerate, e mancano ad oggi evidenze di correlazioni fra l'aumento del

peso che si osserva con i diversi regimi e l'eventuale il rischio di patologie cardiovascolari e mortalità, outcome invece notoriamente correlati con terapie antiretrovirali subottimali e mancato controllo virologico. Queste considerazioni supportano quindi l'utilizzo di terapie moderne ed efficaci

e danno una spinta alla ricerca delle cause che potrebbero sottendere l'aumento di peso in corso di trattamento. Saranno necessari studi prospettici per caratterizzare ulteriormente il rapporto tra l'aumento di peso durante il trattamento dell'HIV ed i reali eventuali rischi per i pazienti in terapia. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Achhra AC, Sabin C, Ryom L, et al. *Body Mass Index and the Risk of Serious Non-AIDS Events and All-Cause Mortality in Treated HIV-Positive Individuals: D:A:D Cohort Analysis*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 78:10.
2. Yuh B, Tate J, Butt AA, et al. *Weight change after antiretroviral therapy and mortality*. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 1852–9.
3. Madec Y, Szumilin E, Geneviev C, et al. *Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries*. *AIDS*. 2009 Apr 27; 23: 853–61.
4. Koethe JR, Lukusa A, Giganti MJ, et al. *Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53: 507–13.
5. Kumar D, Bohra GK, Agarwal M, Khichar S, Choudhary S, Midha N. *Prediction of Cardiovascular Disease Risk Using Framingham and Data on Adverse Effect of Antiretroviral Drugs Risk Equation in Relation to Lipodystrophy in HIV Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy*. *J Glob Infect Dis*. 2018; 10: 182–7.
6. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies*. *Lancet HIV*. 2017; 4: e349–56.
7. Seidell J, Visscher T. *Body weight and weight change and their health implications for the elderly*. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54: S33–9.
8. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *The Lancet*. 2014; 384: 766–81.
9. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults, and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research, Advisory Council (OARAC). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]*. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf#page=1&zoom=auto,-14,792>
10. Lepik KJ, Yip B, Ulloa AC, et al. *Adverse drug reactions to integrase strand transfer inhibitors*. *AIDS*. 2018; 32: 903–12.
11. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, et al. *Greater weight gain among treatment naive persons starting integrase inhibitors*. CROI Conference 2019; abstract no. 670.
12. Kerchberger AM, Sheth AN, Angert CD, et al. *Weight Gain Associated with Integrase Stand Transfer Inhibitor Use in Women*. *Clin Infect Dis*. 2019; doi: 10.1093/cid/ciz853.
13. Lake JE, Wu K, Erlandson KM, et al. *Risk factors for excess weight gain following switch to integrase inhibitor-based ART*. CROI Conference 2019; abstract no. 669.
14. Palella F, Rayeed N, Li J, et al. *Weight Gain among Virally Suppressed Persons Who Switch to INSTI-Based ART, The HIV Outpatient Study*. CROI Conference 2019; abstract no. 674.
15. Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, et al. *Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors*. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 2177–85.
16. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. *Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect?* *AIDS*. 2017; 31: 1499–500.
17. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, et al. *Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy*. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; doi: 10.1093/cid/ciz407.
18. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. *Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV*. *N Engl J Med*. 2019; 381: 803-15.
19. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, et al. *Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1*. *N Engl J Med*. 2019; 381: 816–26.
20. Norwood J, Turner M, Bo C, et al. *Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 76: 5.
21. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. *Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals*. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017; 4 (4). Doi: 10.1093/ofid/ofx239
22. Burns JE, Stirrup OT, Dunn D, et al. *No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV: AIDS*. 2019; 34: 109-14.
23. Mccomsey GA, Eron JJ, Santiago S, et al. *Weight Gain During Treatment Among 3,468 Treatment-Experienced Adults with HIV*. CROI Conference 2019; abstract no. 671.

24. Stellbrink H-J, Lazzarin A, Woolley I, Llibre JM. *The potential role of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) single-tablet regimen in the expanding spectrum of fixed-dose combination therapy for HIV*. *HIV Med.* 2020; 21 Suppl 1: 3–16.
25. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials*. *Clinical Infectious Diseases.* 2019; doi: 10.1093/cid/ciz999
26. Wood BR. *Do Integrase Inhibitors Cause Weight Gain?* *Clin Infect Dis.* 2019; doi: 10.1093/cid/ciz410
27. Taramasso L, Ricci E, Di Biagio; CISAI study group. *Darunavir e incremento del peso corporeo: due diversi booster, stessi risultati*. *JHA.* 2018; 3: 43-48.
28. Kuo P-H, Sun H-Y, Chuang Y-C, Wu P-Y, Liu W-C, Hung C-C. *Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV-positive patients switching to coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide*. *Int J Infect Dis.* 2019; 92: 71-7.
29. McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. *Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s*. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 853–62.
30. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, et al. *Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA)*. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 357.
31. Hruz PW. *HIV protease inhibitors and insulin resistance: lessons from in-vitro, rodent and healthy human volunteer models*. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008; 3: 660–5.
32. Maggi P, Bellacosa C, Leone A, et al. *Cardiovascular risk in advanced naïve HIV-infected patients starting antiretroviral therapy: Comparison of three different regimens - PREVALEAT II cohort*. *Atherosclerosis.* 2017; 263: 398-404.
33. Calza L, Colangeli V, Borderi M, et al. *Weight gain in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients starting a regimen including an integrase strand transfer inhibitor or darunavir/ritonavir*. *Infection.* 2019; doi: 10.1007/s15010-019-01376-5
34. Tate T, Willig AL, Willig JH, et al. *HIV infection and obesity: where did all the wasting go?* *Antivir Ther (Lond).* 2012; 17: 1281–9.
35. Achhra A, Mocroft A, Reiss P, et al. *Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study: ART, weight gain and cardiometabolic outcomes*. *HIV Med.* 2016; 17: 255–68.
36. McCann K, Moorhouse M, Sokhela S, et al. *EACS 2019 - Abstract Book. In: The ADVANCE clinical trial: changes from baseline to week 96 in DXA-assessed body composition in TAF/FTC +DTG compared to TDF/FTC+DTG, and TDF/FTC/EFV*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12814>
37. Norwood J, Turner M, Boffill C, al. *Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens*. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 76: 527–31.
38. Taramasso L, Di Biagio A, Maggiolo F, et al. *First-line antiretroviral therapy with efavirenz plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine or rilpivirine plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: a durability comparison*. *HIV Med.* 2018; doi: 10.1111/hiv.12628
39. Orkin C, Elion R, Thompson M, et al. *EACS 2019-Abstract Book. In: Effect of doravirine on body weight and body mass index in treatment naïve adults with HIV-1*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12814>
40. 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.
41. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, et al. *Predictors of significant weight gain in patients treated with Dolutegravir*. *EACS conference 2019*; Available from: <http://europeanidsconference.eacs.cyim.com/mediateque/media.aspx?mediaId=78196&channel=28172>
42. Gomez M, Seybold U, Roider J, Härter G, Bogner JR. *A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017*. *Infection.* 2019; 47: 95–102.
43. Taramasso L, Berruti M BM, Briano F BF, Di Biagio A DBA. *The switch from TDF to TAF determines weight gain in patients on rilpivirine-based regimen*. *AIDS* 2020; doi: 10.1097/QAD.0000000000002496
44. Cahn P, Sierra Madero J, Arriba J et al. *Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection - 96-week results from the GEMINI studies*. *IAS conference 2019*; Available from: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4767>
45. Van Wyk J, F. Ajana F, Bisshop F, et al. *Switching to DTG+3TC fixed dose combination (FDC) is non-inferior to continuing a TAF-based regimen (TBR) in maintaining virologic suppression through 24 weeks (TANGO Study)*. *IAS conference 2019*; Available from: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4903>
46. Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, et al. *Cabotegravir is Not Associated with Weight Gain in HIV-uninfected Individuals in HPTN 077*. *Clin Infect Dis.* 2020; 70: 319-22.
47. Ruane P et al. *Phase 3 randomized, controlled DISCOVER study of daily emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF) for HIV pre-exposure prophylaxis: week 96 results*. In Basel; 2019. p. Poster presentation PE3.16.
48. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Anderson PL, Guanira J, Chariyalertsak S, et al. *Metabolic Effects of Preexposure Prophylaxis With Coformulated Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine*. *Clin Infect Dis.* 2018; 67: 411–9.