

Novità in tema di incremento ponderale in persone con HIV in trattamento con Inibitori dell'Integrasi (INSTI).

Weight Gain in person living with HIV (PWLH) treated with Integrase Strand Transfer inhibitors.

Beatrice Zauli, Agnese Colpani, Marco Fois, Maria Chiara Meloni, Alessandra Bitti, Sara Bacciu, Cosimo Di Castri, Andrea De Vito.

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, Sassari, Italia

Riassunto

Grazie all'utilizzo di terapie antiretrovirali di combinazione (cART), l'infezione da HIV è ormai da considerarsi una condizione cronica, che necessita l'assunzione di farmaci per tutta la vita. Gli INSTI sono efficaci e tollerabili, ma correlati ad incremento ponderale e al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e diabete.

Durante la Conferenza sui Retrovirus e le Infezioni Opportunistiche (CROI) del 2022, la correlazione fra incremento ponderale nelle persone con infezione da HIV (PWH) in trattamento è stata analizzata sotto vari aspetti. Per quanto concerne gli studi effettuati *in vitro*, la maggior parte concorda sull'effetto adipogenetico degli INSTI.

In vivo, invece, l'aumento di peso è correlato a diversi aspetti: farmaci HIV, indice di massa corporea (BMI) prima di iniziare la cART, il sesso, l'età, la conta dei CD4 e la carica virale all'inizio del trattamento. Riguardo la cART, gli INSTI sono maggiormente correlati ad un incremento ponderale, e nella fattispecie il rischio associato a dolutegravir e bictegravir è maggiore rispetto agli altri della classe.

In considerazione della cruciale importanza clinica di questa classe di antiretrovirali, ulteriori studi sono necessari per studiare più approfonditamente i meccanismi di aumento di peso in PWH in trattamento con questa classe di antiretrovirali.

Abstract

HIV infection has become a chronic condition thanks to the new drugs which are more effective and tolerable than in the past. Among antiretrovirals, Integrase Strand Transfer inhibitors (INSTI) are characterized by high efficacy and tolerability even if they are more frequently associated with increased weight and consequently with an increased risk of developing cardiometabolic disease and diabetes. During the Congress on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2022, weight gain has been investigated in lots of aspects. First of all, there are lots of in vitro studies that try to understand the cellular pathways and most of them agree that INSTIs are related to adipogenesis.

Many aspects of gaining weight have to be considered in vivo: HIV drugs, body mass index before starting HIV therapy, sex, age, CD4+ count, and viral load at the baseline. Relating to HIV drugs, in particular to INSTI assumption, dolutegravir and bictegravir are related to a higher risk of gain weight than other INSTI.

Given the crucial clinical importance of INSTIs, further studies are required to better investigate the mechanism of gain weight in PWLH receiving this class of antiretrovirals.

Autore

per la corrispondenza:

Beatrice Zauli, MD

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari
Viale San Pietro, 43, 07100, Sassari, Italy

beatricezauli@gmail.com

Keywords:

Incremento Ponderale, INSTI, Weight Gain, Infezione da Hiv

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2022; 7(2): 25-28

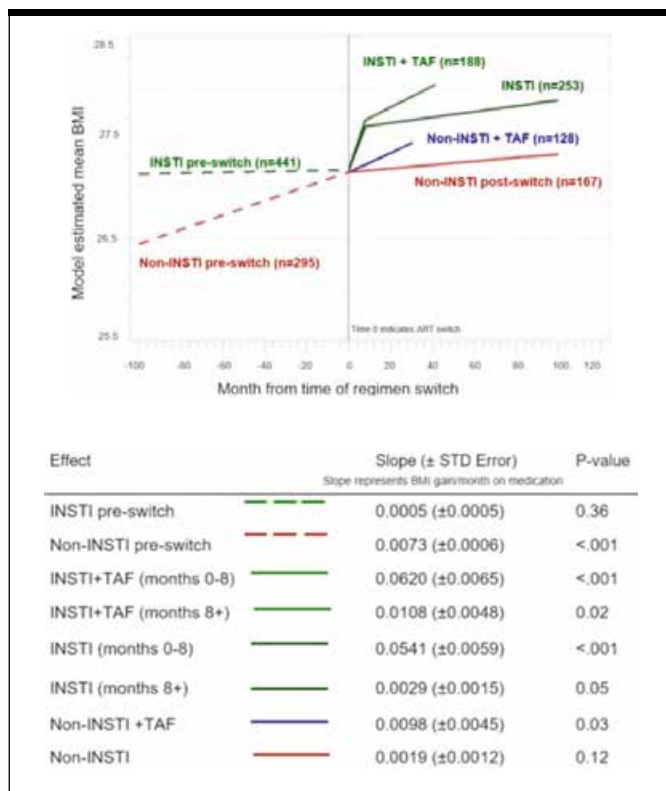
DOI: 10.19198/JHA31532

Introduzione

Grazie all'utilizzo di terapie antiretrovirali di combinazione (cART), l'infezione da HIV è ormai da considerarsi una condizione cronica, che necessita l'assunzione di farmaci per tutta la vita. Negli ultimi anni, il numero di farmaci disponibili sul mercato è aumentato, grazie alla presenza di nuovi farmaci che mantengono un'elevata efficacia e che migliorano la tollerabilità. Le prime generazioni di cART sono state associate con importanti effetti avversi comprese alcune anomalie del metabolismo lipi-

dico, fra cui la lipodistrofia e lipoatrofia (1, 2, 3, 4). Tuttavia, anche gli ultimi farmaci immessi nel mercato, fra cui gli inibitori delle integrasi (INSTI), nonostante abbiano dimostrato una migliore tollerabilità, sono spesso associati ad un aumento significativo del peso corporeo e ad un incremento del grasso viscerale, addominale e sottocutaneo. L'aumento di peso non è solo un problema estetico, ma può compromettere anche lo stato di salute del paziente, aumentando il rischio di sviluppare sindrome metabolica, e di conseguenza il

Figura 1. Traiettorie del BMI predette in persone che cambiano terapia antiretrovirale a INSTI e TAF. Palella F et al. WEIGHT GAIN AMONG PWH WHO SWITCH TO ART-CONTAINING INSTIs OR TAF. CROI 2021 abs 504.



rischio cardiovascolare e la mortalità (5). Tuttavia, devono ancora essere ben indagati gli effetti nel lungo termine conseguenti all'aumento di peso nelle persone che vivono con l'HIV (PWH) (6, 7, 8).

Novità dal Congress on Retroviruses and Opportunist Infections (CROI) 2022

Sono stati condotti diversi studi *in vitro* che cercano di spiegare i fenomeni dell'aumento di peso in correlazione all'utilizzo degli INSTI, ma per il momento sono state formulate solo ipotesi per descrivere la fisiopatologia del fenomeno. Dai vari studi presenti in letteratura si evince che i *pathways* cellulari coinvolti sono molteplici e complementari per descrivere la fisiopatologia del fenomeno. Uno di questi riguarda la secrezione di leptina e adiponectina, la quale sembrerebbe ridursi negli adipociti stimolati *in vitro* da parte degli INSTI (9). Un altro studio condotto da Jung e coll. (10) si focalizza sull'azione degli estrogeni

sugli adipociti, suggerendo un'azione inibitoria nei mitocondri del tessuto adiposo bruno. Anche il recente studio condotto da Pickering e coll. (11) analizza l'effetto di dolutegravir (DTG) su preadipociti e adipociti di umani non affetti da HIV, dimostrando una diversa attivazione mitocondriale e allo stesso tempo una riduzione della secrezione di adiponectina.

Infine, un'interessante ricerca condotta dal gruppo napoletano guidato da Carleo (12) dimostra che *in vitro* il TAF (tenofovir alafenamide) ha un'azione inibente l'adipogenesi, a differenza degli INSTI che invece sono correlati ad un effetto opposto. Se gli adipociti vengono stimolati da un'associazione dei farmaci (TAF + INSTI), il TAF sembra antagonizzare l'adipogenesi indotta dagli INSTI, effetto particolarmente evidente con DTG e bictegravir (BIC). Questi risultati sono in contrasto con gli studi presenti in letteratura, che associano un aumento di peso all'utilizzo di TAF e INSTI in PWH (Figura 1) (13, 14). I diversi outcome ottenuti *in vitro* e *in vivo* potrebbero essere in parte spiegati dalla genesi multifattoriale che comporta l'aumento di peso nei PWH, ma sicuramente sono necessari ulteriori studi per cercare di comprendere meglio i *pathways* di attivazione cellulare che concorrono nell'aumento di peso.

Le cause di incremento di peso *in vivo* nei PWH sono multiple, e i farmaci che lo predispongono hanno un'azione peculiare in base alle caratteristiche genetiche, demografiche e cliniche delle persone che li assumono.

Sono stati condotti vari studi che indagano queste correlazioni in vari gruppi etnici. Ad esempio, il gruppo di Hamzah et al. (15) ha preso in esame una coorte composta da persone provenienti dall'Africa, residenti nel Regno Unito, affetti da HIV, e analizzando i fattori di rischio è emerso che le donne con più di 50 anni in trattamento cART hanno più probabilità di aumentare di peso. Il gruppo brasiliano guidato da Lara Coelho (16) ha analizzato l'aumento di peso e BMI in PWH studiando anche come la componente ambientale possa influenzare quella genetica.

Altri possibili indicatori coinvolti in questo fenomeno sono il BMI delle persone prima di iniziare il trattamento cART (17), il sesso (18), l'età, la conta dei CD4+ e la carica virale al baseline. In futuro altri studi saranno necessari per dare maggiore evidenza alle ipotesi già presenti in letteratura.

Per quanto concerne l'incremento ponderale nei PWH in correlazione ai farmaci assunti, vari studi dimostrano che gli INSTI, soprattutto DTG (5), espongono le persone ad un rischio maggiore rispetto a un regime terapeutico non-INSTI (19, 20).

Nel 2020 è stata pubblicata una *review* di Eckard e coll. (5) degli studi pubblicati nei 12 mesi precedenti, sull'incremento ponderale associato all'assunzione di INSTI. Fra questa classe di farmaci DTG e raltegravir (RAL) sono più frequentemente associati ad un aumento di peso e incremento di BMI rispetto all'assunzione di elvitegravir (EVG). Rimane da approfondire se l'utilizzo di DTG sia correlato ad un più alto rischio di incremento ponderale e di BMI rispetto agli altri INSTI, perché nonostante ci siano diversi studi a favore di questa ipotesi, non è da escludere che ci siano dei *bias* per l'esiguo campione reclutato e/o potenziali fattori di confondimento (5). In relazione all'utilizzo di DTG assieme ad altri farmaci antiretrovirali, lo studio ADVANCE (21) condotto in Sud Africa confronta vari regimi terapeutici contenenti DTG e quello che associa anche il TAF viene correlato al maggior incremento di peso.

La recente approvazione ed utilizzo del BIC è già stata studiata da vari gruppi di lavoro, fra cui quello di Sax e coll. (22), Wohl e coll. (23), Stellbrink e coll. (24), i quali dimostrano come il rischio di incremento di BMI sia da considerarsi paragonabile e comunque non inferiore all'utilizzo del DTG.

Per quanto concerne l'introduzione della nuova terapia iniettiva long-acting (LA) composta da cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV), lo studio condotto da Patel e coll. (25) afferma che non ci sono differenze di aumento di peso fra l'assunzione della terapia orale e la medesima iniettiva.

A tale proposito è stato condotto uno studio dal gruppo di Landovitz e coll. (26) il quale evidenzia che non ci sono differenze di incremento ponderale in due popolazioni, entrambe non HIV, che vengono rispettivamente sottoposte a terapia iniettiva con CAB e placebo.

Questo studio, sicuramente con le sue limitazioni, mette nuovamente al centro dell'attenzione il ruolo che gioca l'infezione da HIV in correlazione all'incremento ponderale.

In conclusione, è possibile affermare che grazie all'introduzione di nuovi INSTI si hanno a disposizione un maggior numero di farmaci efficaci nel trattamento dell'infezione da HIV.

Tuttavia, la recente commercializzazione impedisce di delineare con certezza gli effetti collaterali correlati ad essi e differenziare tra le singole molecole, in particolar modo quelli relativi alla fisiopatologia dell'aumento di peso.

In futuro saranno necessari ulteriori studi per analizzare meglio la fisiopatologia ed il significato clinico dell'aumento di peso corporeo nelle persone che vivono con HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*. Lancet 2013; 382: 1525-33. doi:10.1016/S0140-6736(13)61809-7
2. Deeks SG, Phillips AN. *HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity*. BMJ 2009; 338: a3172. doi:10.1136/bmj.a3172
3. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, et al. *Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 71: 263-71. doi:10.1097/QAI.0000000000000849
4. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, et al. *Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0*. HIV Med 2018; 19: 309-315. doi:10.1111/hiv.12600
5. Eckard AR, and McComsey GA. *Weight gain and integrase inhibitors*. Curr Opin Infect Dis 2020; 33: 10-19. doi:10.1097/QCO.0000000000000616
6. Armah K, Chang CCH, Baker JV et al. *Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans*. Clin Infect Dis 2014; 58: 121-9. doi:10.1093/cid/cit652
7. Herrin M, Tate JP, Akgün KM, et al. *Weight Gain and Incident Diabetes Among HIV-Infected Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared With Uninfected Individuals*. J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 73: 228-36. doi:10.1097/QAI.0000000000001071
8. Colpani A, Zauli B, Lai V, De Vito A. *Weight gain in people living with HIV: latest updates from CROI 2021*. JHA 2021; 6: 24-26.
9. Pickering T. *IN VITRO MODEL TO ASSESS ANTIRETROVIRAL THERAPY ON ADIPOCYTE BIOLOGY*, CROI 2021 abs 514
10. Jung I. *INTEGRASE INHIBITORS TARGET MITOCHONDRIA IN BROWN ADIPOCYTES DISRUPTING THERMOGENESIS*, CROI 2021 abs 515
11. Pickering T. *METABOLIC PERTURBATIONS BY INTEGRASE INHIBITORS IN DIFFERENTIATED HUMAN ADIPOCYTES*, CROI 2022 abs 600
12. Carleo M. A., *ADIPOCYTE DIFFERENTIATION AND ANTIRETROVIRAL DRUGS: AN IN VITRO MODEL*, CROI 2022 abs 599
13. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. *Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV*. New Engl J Med 2019; 381: 803-815. doi:10.1056/NEJMoa1902824

14. Palella F. *WEIGHT GAIN AMONG PWH WHO SWITCH TO ART-CONTAINING INSTIs OR TAF*, CROI 2021 abs 504
15. Hamzah L. *OBESITY IS HIGHLY PREVALENT IN PEOPLE OF AFRICAN ANCESTRY LIVING WITH HIV IN THE UK*, CROI 2021 abs 508
16. Coelho L. *WEIGHT GAIN POST-ART IN HIV+ LATINOS/AS DIFFERS IN THE US, CANADA, AND LATIN AMERICA*, CROI 2021 abs 510
17. Bansi-Matharu L. *ASSOCIATION BETWEEN NEWER ANTIRETROVIRALS AND INCREASE IN BODY MASS INDEX IN RESPOND*, CROI 2021 abs 507
18. Kileel E. *ASSESSMENT OF OBESITY AND METABOLIC PROFILE BY INTEGRASE INHIBITOR USE IN REPRIEVE*, CROI 2021 abs 506
19. Madec Y, et al. *Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries*. *AIDS* 2009; 23: 853-61. doi:10.1097/QAD.0b013e32832913ee
20. Lakey W, Yang LY, Yancy W, Chow SC, Hicks C. *Short communication: from wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons*. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 435-40. doi:10.1089/aid.2012.0234
21. Hill A, Venter W, Delaporte E, et al. *Progressive rises in weight and clinical obesity for TAF/FTC/DTG and TDF/FTC/DTG versus TDF/FTC/EFV: ADVANCE and NAMSAL trials*. Abstract MOAX0102LB. 10th IAS Conference on HIV Science July 21–24, 2019 Mexico City, Mexico.
22. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. *Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials*. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6):1379-1389. doi: 10.1093/cid/ciz999
23. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. *Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet HIV* 2019; 6: e355-e363. doi:10.1016/S2352-3018(19)30077-3
24. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. *Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet HIV* 2019; 6: e364-e372. doi:10.1016/S2352-3018(19)30080-3
25. Patel P. *WEIGHT AND LIPID CHANGES IN PHASE 3 CABOTEGRAVIR AND RILPIVIRINE LONG-ACTING TRIALS*, CROI 2021 abs 505
26. Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, et al. *Cabotegravir Is Not Associated With Weight Gain in Human Immunodeficiency Virus-uninfected Individuals in HPTN 077*. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 319-322. doi:10.1093/cid/ciz439