

# Switch da Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) a Tenofovir alafenamide (TAF) e aumento del colesterolo: impatto sulla valutazione del rischio cardiovascolare.

**Nicola Squillace**<sup>1</sup>, Elena Ricci<sup>2</sup>, Barbara Menzaghi<sup>3</sup>, Guglielmo Marco Migliorino<sup>1</sup>, Giuseppe Vittorio De Socio<sup>4</sup>, Simone Passerini<sup>5</sup>, Canio Martinelli<sup>6</sup>, Maria Sabrina Mameli<sup>7</sup>, Paolo Maggi<sup>8</sup>, Katia Falasca<sup>9</sup>, Laura Cordier<sup>5</sup>, Benedetto Maurizio Celesia<sup>10</sup>, Elena Salomoni<sup>11</sup>, Antonio Di Biagio<sup>12</sup>, Giovanni Francesco Pellicanò<sup>13</sup> and Paolo Bonfanti<sup>14</sup>; per **CISAI Study Group**

# Introduzione/I

L'effetto ipolipemizzante di Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) è ben noto in letteratura(1-3) .  
Lo switch a tenofovir alafenamide (TAF) è associato generalmente ad aumento del colesterolo totale (CT) con stazionarietà del Rapporto CT/HDL-c(4-7) con l'evidenza però di un incremento significativo del colesterolo LDL soprattutto quando TAF viene associato a inibitori delle proteasi (PI)(4, 5, 7).

1. Santos JR, et al. Clin Infect Dis 2015;61:403-408.
2. Valantin MA, et al.. J Antimicrob Chemother 2010;65:556-561.
3. Tungsiripat M, et al. AIDS 2010;24:1781-1784.
4. Mills A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;69:439-445.
5. Hodder S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2018;78:209-213.
6. Raffi F, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;75:226-231.
7. Eron JJ, et al. AIDS 2018;32:1431-1442.

# Introduzione/II

[J Chemother.](#) 2017 Oct;29(5):299-307. doi: 10.1080/1120009X.2016.1269040. Epub 2016 Dec 26.

## Lipid-lowering effect and changes in estimated cardiovascular risk after switching to a tenofovir-containing regimen for the treatment of HIV-infected patients.

[Gagliardini R<sup>1</sup>](#), [Fabbiani M<sup>2</sup>](#), [Colafiqili M<sup>3</sup>](#), [D'Avino A<sup>1</sup>](#), [Mondi A<sup>1</sup>](#), [Borghetti A<sup>1</sup>](#), [Lamonica S<sup>1</sup>](#), [Cauda R<sup>1</sup>](#), [De Luca A<sup>1,4</sup>](#), [Di Giambenedetto S<sup>1</sup>](#).

### ⊕ Author information

### Abstract

Tenofovir could have a direct lipid-lowering effect. The aim of our retrospective study was to investigate changes in cardiovascular risk after switching from a tenofovir-sparing to a tenofovir-containing backbone. Lipid parameters and cardiovascular risk [calculated using 10-years Framingham Risk Score (FRS) and 5-years DAD Risk Score (DRS)] were analysed at baseline and after three months. 273 patients were enrolled. After switching, significant decreases in total cholesterol (TC) (-8.2mg/dl,  $p < 0.001$ ), LDL (-8.7mg/dl,  $p < 0.001$ ) and DRS (mean -0.26%,  $p < 0.001$ ) were observed, while a reduction in FRS was only observed in patients with pre-switch high TC or medium-high (>10%) FRS. Pre-switch factors associated with DRS reduction were higher TC, abacavir, new generation protease inhibitors, while zidovudine predicted an increase of DRS. Our results suggest that the improvement of lipid parameters observed after switching to a tenofovir-containing backbone could lead to a significant reduction in predicted cardiovascular risk, which became more evident in subjects with higher cardiovascular risk.

FONDAZ



BARI | 21-22 MARZO 2019

CENTRO CONGRESSI PALACE HOTEL BARI

# Introduzione/III

## SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen

R. Campo,<sup>1</sup> E. DeJesus,<sup>2</sup> U. F. Bredeek,<sup>3</sup> K. Henry,<sup>4</sup> H. Khanlou,<sup>5</sup> K. Logue,<sup>6</sup> C. Brinson,<sup>7</sup> P. Benson,<sup>8</sup> L. Dau,<sup>9</sup> H. Wang,<sup>10</sup> K. White,<sup>11</sup> J. Flaherty,<sup>12</sup> T. Fralich,<sup>9</sup> B. Guyer,<sup>9</sup> and D. Piontkowsky<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, University of Miami School of Medicine, Florida; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Oxford International Centre

FONDAZIONE ASIA

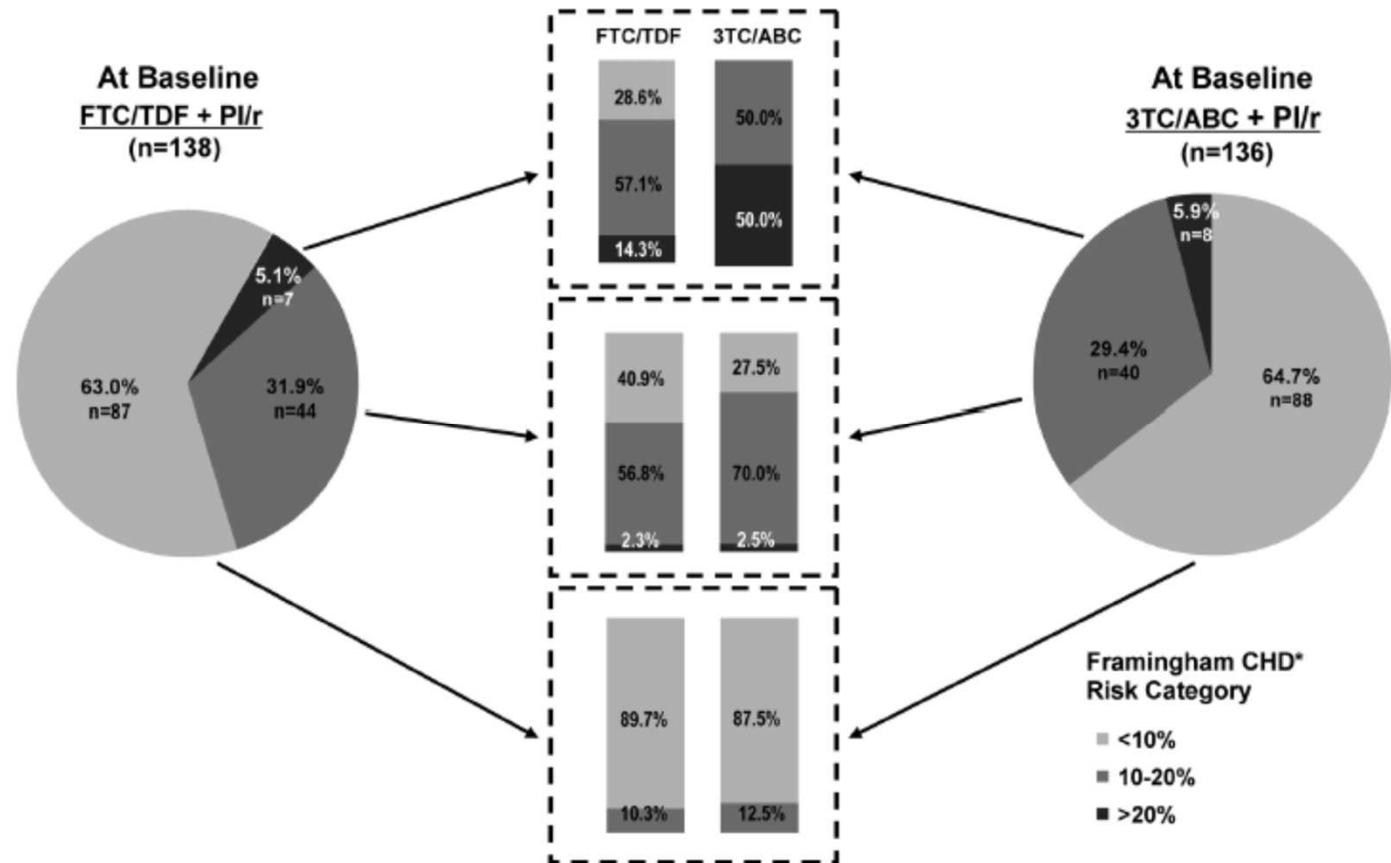


BARI | 21-22 MARZO 2019

CENTRO CONGRESSI PALACE HOTEL BARI

Clinical Infectious Diseases 2013;56(11):1637-45

# Introduzione/IV



# Obiettivi

Valutare l'effetto dello switch da TDF a TAF sulla stima del rischio cardiovascolare a 6 mesi dalla modifica del regime terapeutico.

# Metodi /I

I pazienti inclusi in questa analisi sono quelli arruolati nella coorte TDF/Emtricitabine/ Elvitegravir / Cobicistat (TDF/FTC/EVG/COBI), con successivo switch a Tenofovir Alafenamide /Emtricitabine/ Elvitegravir / Cobicistat (TAF/FTC/EVG/COBI) , che avevano le informazioni necessarie a calcolare il rischio di malattia coronarica (coronary heart disease, CHD).

Il rischio CHD è stato calcolato utilizzando il Framingham CHD score(10) e con equazione D:A:D(11) : per valutare l'entità del cambiamento dovuto allo switch è stata mantenuta fissa l'età dei soggetti e l'abitudine al fumo presente al momento dello switch, mentre la pressione arteriosa sistolica e il profilo lipidico (e nel caso dell'equazione DAD anche le altre variabili implicate) sono stati aggiornati.

FONDAZIONE ASIA



BARI | 21-22 MARZO 2019  
CENTRO CONGRESSI PALACE HOTEL BARI

10. D'Agostino RB, et al. JAMA 2001;286:180-187.
11. Friis-Moller N, et al. Eur J Prev Cardiol 2016;23:214-223.

# Metodi /II

La significatività delle variazioni di CT, HDL-c, LDL-c, TRG e score CHD tra switch (T0) e primo follow-up (T1) sono state valutate utilizzando il t-test per dati appaiati o il signed rank test. Tutte le analisi sono state eseguite usando il software statistico SAS (versione 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

# Risultati

	<b>Experienced n=23 (%)</b>	<b>Switch da prima linea n=19 (%)</b>	<b>p</b>
M	22 (95.6)	16 (84.2)	0.31
Caucasici	22 (95.6)	17 (10.5)	0.58
Età (anni)	49 ± 8.8	36.4 ± 11.1	
Acquisizione HIV per via sessuale	19 (82.6)	18 (94.7)	0.36
HCV+	4 (17.4)	1 (5.3)	0.36
Stadio CDC			
A	10 (43.5)	17 (89.5)	
B	8 (34.8)	2 (10.5)	
C	5 (21.7)	0	0.0002
CD4 cells/mm <sup>3</sup>	624 (410-857)	758 (541-935)	0.12
Età (anni)	49 ± 8.8	36.4 ± 11.1	0.0002
Fumo			
Mai	12 (52.3)	10 (52.6)	
Attuale	4 (17.4)	8 (42.1)	
Ex	7 (30.4)	1 (5.3)	0.06
Colesterolo totale	204 ± 45	191 ± 32	0.30
Colesterolo HDL	48 ± 12	52 ± 27	0.44
Pressione arteriosa sistolica	120 ± 11	122 ± 9	0.56
CHD score a T0	5.0 (3.0-10.0)	1.0 (0.5-3)	0.006
DAD CVD score a T0	1.8 (1.5-4.0)	0.6 (0.3-1.2)	0.0001

# Risultati/

- La maggioranza dei pazienti presentavano una carica virale di HIV non rilevabile (41 vs 1). Mediana dei CD4=649 cell/micrL (IQR 507-914)
- Il tempo mediano di esposizione a TDF/FTC/EVG/COBI era 730.5 gg (IQR range interquartile 561-823), mentre gli anni totali di terapia antiretrovirale era di 4 anni (1.6-12.1). Il tempo mediano di esposizione a TAF/FTC/EVG/COBI è stato di 199.5 gg (IQR 162-331)
- Al T0 i pazienti presentavano le seguenti caratteristiche: età media 43.3 anni (DS deviazione standard  $\pm 11.6$ ), BMI 24,7 ( $\pm 2.7$ ), TC 198.1 mg/dl ( $\pm 39.9$ ), HDL 49,8 mg/dl ( $\pm 20.1$ ), Glicemia 90.5 mg/dl ( $\pm 13.9$ ), Creatinina 1,0 mg/dl ( $\pm 0.2$ ), eGFR 88,4 ml/min ( $\pm 17.1$ ), Pressione arteriosa sistolica 120.05 mmHg ( $\pm 10.3$ ), trigliceridi 110,5 mg/dl (86-158) ed LDL=123 mg/dl (99-143).

# Risultati/II

- Al T1 il TC è incrementato in modo significativo (variazione media  $+10.2 \pm 26.4$ mg/dl,  $p=0.02$ ),
- l' HDL-c è rimasto stabile ( $+2.6 \pm 15.8$  mg/dl,  $p=0.30$ ),
- TRG ( $+16.4 \pm 84.7$  mg/dl,  $p=0.23$ )
- l'LDL-c ( $+4.3 \pm 33.6$  mg/dl,  $p=0.42$ ).
- La stima del rischio cardiovascolare con CHD score non ha subito una modifica significativa ( $+0.5 \pm 2.5\%$ ,  $p=0.19$ ).
- Anche andando a calcolare il rischio con l'equazione DAD, non sono state osservate modifiche significative ( $+4.9 \pm 2.5\%$ ,  $p=0.25$ ).

# Risultati/III

- Andando a stratificare per pazienti che passavano a TAF/FTC/EVG/COBI da prima linea terapeutica si osservava un aumento più pronunciato del CT ( $+19 \pm 25.8$  mg/dl,  $p=0.006$ )
- confermando la stabilità di HDL-c ( $+3.9 \pm 22.2$  mg/dl,  $p=0.46$ ),
- TRG ( $+7.2 \pm 62.8$  mg/dl,  $p=0.63$ )
- LDL-c ( $+13.7 \pm 36.8$  mg/dl,  $p=0.13$ ).
- Anche in questo caso la stima del rischio cardiovascolare non subiva modifiche significative ( $+0.5 \pm 2.5\%$ ,  $p=0.31$ ).

# Discussione/I

Le modifiche del profilo lipidico osservate nella nostra coorte confermano sostanzialmente i dati di letteratura mostrando un incremento significativo del CT senza sostanziali alterazioni delle altre frazioni lipidiche.

Le variazioni del CT non determinano però a breve, nel nostro studio, una modifica significativa della stima del rischio cardiovascolare

# Discussione/II

Le modifiche del profilo lipidico dopo introduzione di TAF sembrano essere meno significative nei pazienti già lungamente esposti alla terapia antiretrovirale.

Si potrebbe ipotizzare che il noto effetto ipolipemizzante di TDF possa essere prolungato in chi è stato esposto maggiormente a TDF mentre tale effetto potrebbe più prontamente reversibile in chi ha assunto TDF per un breve periodo di tempo.

# Conclusioni

- I nostri dati offrono numerosi spunti di riflessione rispetto alle modifiche del profilo lipidico dei pazienti che sostituiscono TDF con TAF stimolando la valutazione dell'impatto di tali variazioni sul rischio cardiovascolare a medio e lungo termine su casistiche più ampie.