DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 42, S. 37b; Ausgabe 05 / 2008

HIV-Therapie: Risiko für Myokardinfarkt unter bestimmten Substanzen erhöht?

Die antiretrovirale Therapie hat die „Lebensqualität" und das Überleben HIV-infizierter Patienten deutlich verbessert (1). Das verbesserte Überleben hat allerdings dazu geführt, dass jetzt auch die mit dem Alter assoziierten Erkrankungen bei diesen Patienten zunehmen (2). So sind jetzt z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen zu > 10% die Todesursache (3). Eine Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten gilt als eigener Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (4, 5). Es ist bekannt, dass Proteaseinhibitoren (PI) – möglicherweise über induzierte Fettstoffwechselstörungen – das Risiko für einen Myokardinfarkt erhöhen können (4). Die meisten antiretroviralen Therapieregime (cART = combined Anti-Retroviral Therapy) beinhalten jedoch neben den PI auch nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), die ebenfalls zu einer Erhöhung des Risikos beitragen könnten. Insbesondere von den Thymidin-Analoga Stavudin und Zidovudin wurde die Induktion von Dyslipidämien und Insulinresistenz mit einem erhöhten Diabetesrisiko beschrieben (6, 7). Auch wurde unter Einnahme dieser Substanzen eine Verdickung der Intima in der Arteria carotis interna nachgewiesen (8). Es erscheint daher plausibel, dass auch NRTI, insbesondere Thymidin-Analoga, zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos in dieser Patientengruppe beitragen könnten. Dieser Frage wurde in einer kürzlich im Lancet publizierten Arbeit nachgegangen (9).

Elf Kohorten mit 33 347 HIV-1-infizierten Patienten aus 212 Kliniken in Europa, den USA und Australien wurden analysiert. Dabei wurde ein Poisson-Regressionsmodel benutzt, um den Zusammenhang zwischen der kumulativen sowie der aktuellen (6 Monate) und vergangenen Exposition gegenüber Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin und Abacavir und Myokardinfarkten zu quantifizieren. Die Ergebnisse in den Gruppen wurden für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustiert (Alter, Geschlecht, Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Familienanamnese, Body-Mass Index, Gesamtcholesterin, HDL, Triglyzeride, Proteaseinhibitoren).

Ergebnisse: Während 157 912 Personenjahren traten 517 Herzinfarkte auf (etwa 0,3%/Jahr). Das ist wenig im Vergleich zu den Risiken der Grundkrankheit. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den NRTI Zidovudin, Stavudin und Lamivudin und dem Auftreten von Myokardinfarkten gefunden. Hingegen fand sich eine positive Korrelation mit Myokardinfarkten für die aktuelle, nicht aber für die kumulative Einnahme der NRTI Abacavir und Didanosin. Gegenüber anderen NRTI (als Kontrollen) war das Relative Risiko für Abacavir mit 1,9 ($p = 0,0001$) und für Didanosin mit 1,49 ($p = 0,003$) erhöht. Bei Patienten, die diese beiden NRTI seit über sechs Monaten abgesetzt hatten, fand sich hingegen kein Unterschied mehr. Nach Berücksichtigung dieser Ergebnisse ergab sich für beide Substanzen weiterhin ein erhöhtes Zehn-Jahres-Risiko für eine koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind bisher nicht klar. Bemerkenswert ist, dass gerade die NRTI, die mit Fettstoffwechselstörungen und Intimaverdickung in der Arteria carotis interna in Verbindung gebracht werden, in dieser Analyse das Herzinfarktrisiko nicht erhöhten, dagegen aber die NRTI, die bisher bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko eingesetzt werden. Da die NRTI-unabhängigen Risikofaktoren sehr sorgfältig erhoben wurden und in die Auswertung eingegangen sind, scheint eine Verfälschung der Ergebnisse (Bias) aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren in den Gruppen eher unwahrscheinlich. Darüber hinaus zeigt die Studie, dass das Risiko nur solange erhöht war, solange die Patienten diese NRTI einnahmen und nach dem Absetzen wieder zurückging. Wäre die Einnahme der NRTI nur ein Surrogat-Marker für eine bereits zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung gewesen, hätte das Risiko nach Absetzen der entsprechenden NRTI hoch bleiben müssen. Eine optimale Einschätzung der Gefährdung könnte nur eine randomisierte prospektive Studie erlauben. Diese müsste mindestens 5000 Patienten in jeden Arm einschließen und zwei Jahre dauern. An einer solchen Studie ist die Pharmaindustrie jedoch nicht interessiert. Hingegen sind die Hersteller der betroffenen Präparate nach Veröffentlichung der hier vorgestellten Studie sehr bemüht, die behandelnden Ärzte mit eilig zusammengestellten „Post-hoc"-Analysen zu beruhigen. Langzeitstudien (wenigstens zwei Jahre) zur Erfassung von UAW vor der Neueinführung von Substanzen zur Behandlung chronischer Virusinfektionen (HIV, Hepatitis B) haben wir schon mehrmals angemahnt.

Fazit: Die antiretrovirale Therapie führt bei HIV-infizierten Patienten zu einer deutlichen Lebensverlängerung. Kardiovaskuläre Erkrankungen spielen deshalb zunehmend eine Rolle. Wahrscheinlich erhöhen einige antiretrovirale Substanzen dieses Risiko zusätzlich. Aus den bisher vorliegenden Kurzzeitstudien kann diese Risikoerhöhung für die verschiedenen Substanzen aber noch nicht zuverlässig abgeschätzt werden. Bis zur Vorlage verlässlicherer, prospektiver Daten sollten nach den Ergebnissen der hier besprochenen Studie die NRTI Abacavir und Didanosin bei Patienten mit bereits erhöhtem kardiovaskulären Risiko aber nur nach individueller Abwägung aller anderen Risikofaktoren eingesetzt werden.

Literatur

1. Mocroft, A., et al. (EuroSIDA): Lancet 2003, **362**, 22. Link zur Quelle
2. Grabar, S., et al.: J. Antimicrob. Chemother. 2006, **57**, 4. Link zur Quelle
3. Weber, R., et al. (D:A:D = **D**ata collection on **A**dverse events of anti-HIV **D**rugs): Arch. Intern. Med. 2006, **166**, 1632. Link zur Quelle
4. Friis-Møller, N., et al. (DAD = **D**ata collection on **A**dverse events of anti-HIV **D**rugs): N. Engl. J. Med. 2003, **349**, 1993. Link zur Quelle
5. Friis-Møller, N., et al. (DAD = **D**ata collection on **A**dverse events of anti-HIV **D**rugs): N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 1723. Link zur Quelle
6. Gallant, J.E., et al. (903 Study Group): JAMA 2004, **292**, 191. Link zur Quelle
7. Ledergerber, B., et al. (SHCS = **S**wiss **H**IV **C**ohort **S**tudy): Clin. Infect. Dis. 2007, **45**, 111. Link zur Quelle
8. Lorenz, M.W., et al.: Atherosclerosis 2008, **196**, 720. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

9. The D:A:D Study Group (**D**ata collection on **A**dverse events of anti-HIV **D**rugs): http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608604237/abstract?isEOP=true

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.