

STEFAN ESSER UND TILL NEUMANN, ESSEN

Koronare Herzerkrankung bei HIV-Infizierten

HIV-Infizierte haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko. Gründe hierfür sind die erhöhte Prävalenz von klassischen Risikofaktoren wie Rauchen, möglicherweise die HIV-Infektion selbst sowie möglicherweise auch antiretrovirale Medikamente. Eine frühzeitige kardiovaskuläre Prävention, Diagnostik und Therapie sind daher indiziert, insbesondere angesichts des steigenden Lebensalters der HIV-Patienten.

Raucher ist doppelt bis annähernd dreimal so hoch. Allein durch den zusätzlichen Risikofaktor Rauchen erhöht sich das geschätzte Risiko eines 50jährigen männlichen Patienten (LDL 280 mg/dl, HDL

Bereits früh nach der Einführung der ART wurden die ersten Studien zur Häufigkeit von Herzinfarkten unter antiretroviralen Substanzen veröffentlicht. In der bislang größten Studie (D:A:D) zu diesem Themenkomplex an 23.468 HIV-Patienten ist das Herzinfarkttrisiko unter ART um jährlich 26% angestiegen (Abb. 1) (Friis-Møller 2003, Law 2006). Die absolute Zahl koronarer Ereignisse war bisher mit rund 3,5 pro 1.000 Patientenjahren jedoch noch so gering, dass diese Ergebnisse nicht in Relation zu den überragenden Erfolgen der antiretroviralen Therapie (ART) stehen.

ERHÖHTES RISIKO DURCH MEDIKAMENTE?

In der D:A:D-Studie wurde auch untersucht, ob bestimmte antiretrovirale Medikamente bzw. Medikamentenklassen das Infarkttrisiko erhöhen. Die Auswertung der bisher vorliegenden Daten beschreibt eine erhöhte Inzidenz für Myokardinfarkte unter dem kumulativen Einsatz bestimmter Proteaseinhibitoren (bisher Indinavir und Lopinavir) sowie nach kürzlicher Gabe (sechs Monate) der Substanzen Abacavir (ABC) und Didanosin (DDI) aus der Gruppe der Nukleosidalen Reverse Transkriptasehemmer (NRTI) (Abb. 2 und 3) (Sabin 2008). Die Bedeutung von Abacavir für das Infarkttrisiko bleibt umstritten. Die Pathogenese ist nicht eindeutig geklärt und die Auswertung der gepoolten Daten mehrerer kontrollierter Studien ergab kein erhöhtes Myokardinfarkttrisiko bei kürzlicher Abacavir-Exposition (Abb. 4). Die Bedeutung neuerer antiretroviraler Substanzen und Klassen für kardiovaskuläre Erkrankungen wird zurzeit untersucht.

ERHÖHTES RISIKO BEI PAUSEN?

Der Vergleich zwischen kontinuierlicher und intermittierender ART Einnahme in der SMART-Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im ART-sparenden Pausenarm. Die klinische Relevanz der Ergebnisse aus den verschiedenen Substudien, die unter HIV-Behandlern viel Beachtung gefunden haben, bleibt unklar.

MEHR RISIKOFAKTOREN?

Die Hintergründe für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko wurden und werden in zahlreichen Studien untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Gruppe der HIV-Patienten ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil aufweist als die übrige Bevölkerung (Abb. 5) (Neumann 2003, Neumann 2004a, Neumann 2004b). Vor allem der Anteil der

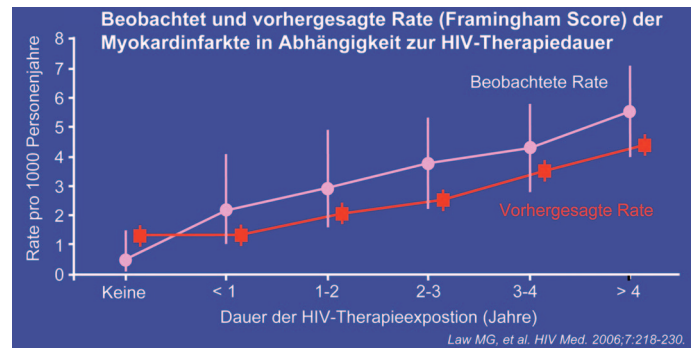


Abb. 1: Framingham-Score und HIV-Patienten (D:A:D Studie)

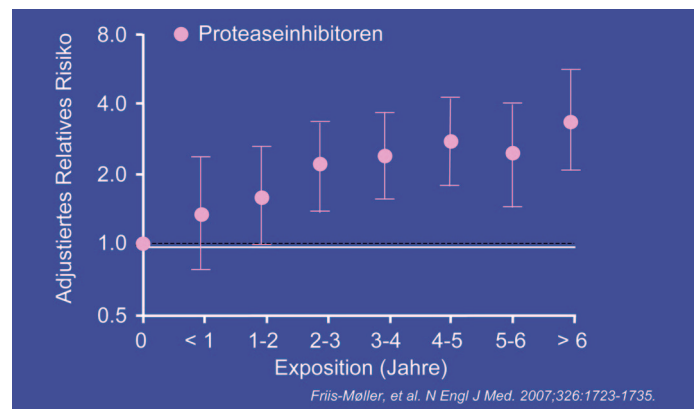


Abb. 2: D:A:D Studie: Risiko eines Myokardinfarkts entsprechend der Therapie mit Proteaseinhibitoren

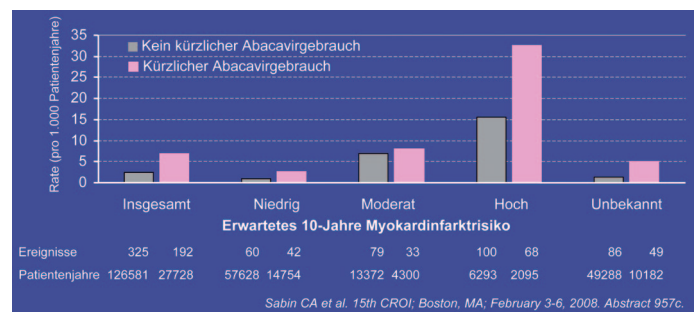


Abb. 3: D:A:D Studie: Risiko eines Myokardinfarkts entsprechend des kardiovaskulären Risikoprofils und der Abacavirtherapie

44 mg/dl) mit normalen Blutdruckwerten von 9% in den kommenden 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu entwickeln auf über 20%. Neben dem Rauchen spielen

die übrigen klassischen – durch die eigene Lebensführung beeinflussbaren – Risikofaktoren wie Zucker- und Fettstoffwechselstörungen aufgrund ungünstiger Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht und Bewegungsmangel für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen auch bei HIV-Patienten eine wesentliche Rolle, die zum Teil größer sind als die Effekte der HIV-Infektion oder die ART.

INDIKATION ZUM SCREENING

Studien zur subklinischen Atherosklerose lassen eine wachsende Prävalenz der KHK bei HIV-Patienten vermuten (Lo 2010, Triant 2009). Hinzu kommen ein steigendes Lebensalter sowie ein hoher Anteil an männlichen Patienten in westlichen Industrieländern. Deshalb sollte routinemäßig auf Prävention, Diagnostik und frühzeitige Therapie der KHK bei HIV-Patienten geachtet werden.

Bei asymptomatischen Patienten insbesondere mit einem Lebensalter von >45 Jahren und erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil sollten folgende Maßnahmen aus kardiologischer Sicht regelmäßig erfolgen:

- Erfassung von Blutdruck und Herzfrequenz
- Anamnestische Erfassung kardialer Symptome
- Erhebung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren einschließlich Lipidkonzentrationen und Einschätzung des kardiovaskulären Risikos
- Elektrokardiogramm in Ruhe
- Ggf. weiterführende nicht-invasive Abklärung mittels:
 - Transthorakale Echokardiographie
 - Belastungs-EKG
 - Stressechokardiographie

BEDEUTUNG VON RISIKOINDIKATOREN

Die Erfassung der Intima media-Dicke im Bereich der Carotis hat aus kardiologischer Sicht für den einzelnen Patienten nur eine untergeordnete Bedeutung. In klinischen Studien mit mehreren hundert Patienten findet sich eine ausreichende Korrelation

zwischen der Gefäßdicke und der Rate kardiovaskulärer Ereignisse. Für die individuelle Einschätzung des kardiovaskulären Risikos ist dieser Parameter aber nur wenig geeignet. Ähnliches gilt auch für inflammatorische Biomarker, bei denen zwar eine signifikante Korrelation zu kardiovaskulären Ereignisraten nachgewiesen werden konnte, für den einzelnen Patienten die Vorhersagekraft jedoch nur eingeschränkt ist.

Zur Erfassung des Risikos eignen sich am besten die etablierten Scores auf der Basis der bekannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Der älteste und am weitesten evaluierte Score ist der Framingham-Score für koronare Ereignisraten. Alternative Scores (z.B. Procam-Score) können ebenfalls verwendet werden und unterscheiden sich hinsichtlich der berücksichtigten Risikofaktoren. Die Ergebnisse der einzelnen Scores sind untereinander jedoch nicht uneingeschränkt übertragbar.

Studie	Design	Event Diagnose	Patienten (n=)	MI (n=)	Abacavir-effekt?
D:A:D [1]	Prospektiv Beobachtungs-kohorte	Prospektiv prädefiniert	33.347	580	Ja
FHDB [2]	Fall-Kontrolle Beobachtungs-kohorte	Prospektiv, MI Retrospektiv validiert	289 Fälle 884 Kontrollen	289	Ja, im ersten Jahr der Exposition
SMART [3]	RCT, Beobachtungs-analyse	Prospektiv prädefiniert	2.752	19	Ja
STEAL [4]	RTC	Prospektiv	357	3	Ja
QPHID [5]	Fall-Kontrolle Beobachtungs-kohorte	ICD 9 Code akuter MI Nicht validiert	142 Fälle 1.420 Kontrollen	142	Ja
GSK Analysis [6]	RCT (n=54)	Retrospective Data base search	14.174	11	Nein
ALLRT ACTG [7]	Langzeitnach-beobachtung in 5 RCT	Retrospektiv 2 unabhängige Gutachter	3.205	27	Nein
VACCR [8]	Retrospektiv Beobachtungs-kohorte	ICD 9 Code akuter MI Nicht validiert	19.424	278	Nein

Behrens & Reiss Curr Opin Infekt Dis 2010

Abb. 4: Übersicht der Studien zu Abacavir und Myokardinfarkten

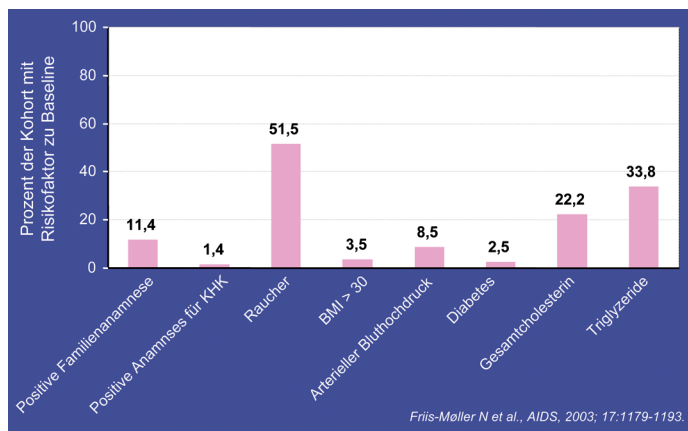


Abb.5: D:A:D Studie: Prävalenz traditioneller kardialer Risikofaktoren zum Zeitpunkt „Baseline“

Rolle der HIV-Infektion

Die Bedeutung der anhaltenden Inflammation durch die chronische HIV-Infektion selbst bei erfolgreich antiretroviral behandelten Patienten scheint ein wesentlicher Faktor für vermehrte Atherosklerose und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu sein. Verschiedene inflammatorische Biomarker (CRP, IL-6, Fibrinogen, TNF-alpha, ICAM-1, VCAM-1), die bei HIV-Patienten verändert sind, sind an der Entwicklung der KHK beteiligt. Durch die Infektion von Endothelzellen, Sekretion proinflammatorischer Zytokine und viraler Proteine sowie oxidativen Stress kann HIV selbst die Entzündung unterhalten und damit Endothelzellen schädigen. Auch Koinfektionen mit CMV und anderen Erregern könnten eine Rolle spielen.

Rolle der ART

Eine effektive ART vermag die HIV-assoziierte endotheliale Dysfunktion und Inflammation zu lindern. Andererseits sind für Proteaseinhibitoren direkte negative Effekte auf die Endothelfunktion beschrieben worden. Unter ART wurden ferner abhängig von den eingesetzten Substanzen (Proteasehemmer, Stavudin, Efavirenz) metabolische Störungen wie Dyslipidämie und Insulinresistenz beobachtet, die zu einer vorzeitigen Atherosklerose beitragen können. Die Substanzen aus neuen Substanzklassen wie Raltegravir als Integraseinhibitor oder Maraviroc als CCR5-Antagonist zeigten bisher keine negativen metabolischen Effekte auf den Fettstoffwechsel.

PRÄVENTION

Die Prävention der koronaren Herzerkrankung sollte sich dabei an den Empfehlungen für nicht HIV-infizierte Patienten (Gohlke 2004, Graham 2007 bzw. www.dgk.org/leitlinien) sowie an den EACS – Leitlinien orientieren. Die Zielparameter sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei der Prävention stehen immer Änderungen des Lebensstils und der Ernährung an erster Stelle. Sollten diese Maßnahmen nicht ausreichen, kann eine medikamentöse Therapie mit Lipidsenkern wie Statinen (Dube 2003) zum Einsatz kommen. Wechselwirkungen mit der ART am Isoenzym 3A4 sind dabei zu berücksichtigen.

THERAPIE DER KHK

Die Therapie der nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung basiert auf den aktuellen Leitlinien (Dietz 2003 bzw. www.dgk.org/leitlinien). Dazu zählt neben der lebenslangen Thrombozytenaggregationshemmung auch die Gabe von β -Blockern, Statinen und ACE-Hemmern. Zur symptomatischen Behandlung werden Kalziumantagonisten, Nitrate und/oder Ranolazin eingesetzt.

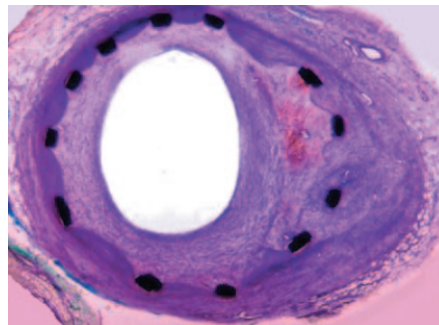
Wichtig ist an dieser Stelle hervorzuheben, dass bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung eine invasive Diagnostik und Therapie im Mittelpunkt der gegenwärtigen Therapie steht. Die Indikation zur interventionellen Gefäßversorgung (Koronarangiographie inklusive PTCA und Stentimplantation) ist für HIV-infizierte Patienten nach denselben geltenden Leitlinien zu stellen.

Zu den Indikationen zählen der apparative Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie (z.B. mittels Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie, SPECT oder Stress-MRT) sowie eine typische Klinik. Die HIV-Infektion ist keine Kontraindikation für invasive kardiologische oder kardiochirurgische Maßnahmen. Studien über erfolgreiche Interventionen am Herzen bei HIV-infizierten Patienten, einschließlich Herzkatheterinterventionen mit Implantation von Medikamenten-beschichteten

1. Vollständiger Nikotinverzicht
2. Einstellung des LDL-Cholesterin
 - niedriges Risiko (0-1 Risikofaktoren): <160 mg/dl
 - mittleres Risiko (2 oder mehr Risikofaktoren): <130 mg/dl
 - hohes Risiko (u.a. KHK, pAVK, Diabetes mellitus): <100 mg/dl
3. Optimierung des Blutzuckers (HbA1c <6,5%)
4. Moderate körperliche Betätigung (4-5x / Woche 30-45 min)
5. Gewichtsreduktion (Ziel-BMI: 21-25 kg/m²)
6. Blutdruckoptimierung (systolisch: <140 mm Hg, diastolisch <90 mm Hg)

Tab. 1: Präventionsmaßnahmen der koronaren Herzerkrankung

Stents (DES) (Glazier 2006, Saporito 2005) sowie guten Ergebnissen operativer kardiovaskulärer Revaskularisation (Filsoufi 2006) sind ermutigend, auch wenn Hinweise für mehr Restenosen nach DES und mehr „MACE“ (major adverse cardiac events) nach operativer Revaskularisation bei HIV-Patienten als bei nicht HIV-Patienten existieren (Boccarda 2008, Ren 2009).



Koronarie mit Stent und Re-Stenose

Obwohl die Daten noch immer widersprüchlich sind, scheint die ART auch schützende Effekte gegenüber kardiovaskulären Erkrankungen zu haben. Bei HIV-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sollte eine ART eingesetzt werden, die diese Risiken nicht noch zusätzlich verstärkt. Eine Umstellung der ART, z.B. auf Medikamente, die weniger Fettstoffwechselstörungen verursachen, ist möglicherweise sinnvoll. Harte Daten zum klinischen Effekt einer solchen Umstellung fehlen allerdings.

Am Universitätsklinikum Essen erfolgt zurzeit das 5-Jahres Follow-up bei HIV-Patienten für die prospektive, multizentrische HIV&HEART Studie, die einen Vergleich mit aus der gleichen Region stammenden HIV-negativen Probanden zulässt. ■

UK Essen Westdeutsches Herzzentrum
 PD Till Neumann · Klinik für Kardiologie
 Hufelandstraße 55 · 45122 Essen
 E-Mail: Till.Neumann@uk-essen.de
 Dr. Stefan Esser · Klinik für Dermatologie
 E-Mail: stefan.esser@uk-essen.de

Boccarda F, Cohen A, Di AE et al. Coronary artery bypass graft in HIV-infected patients: a multicenter case control study. *Curr HIV Res* 2008; 6(1):59-64.

Dube MP, Stein JH, Aberg JA. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-27.

Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.

Glazier JJ, Spears JR, Murphy MC. Interventional approach to recurrent myocardial infarction in HIV-1 infection. *J Interv Cardiol* 2006; 19:93-8.

Gohlke H, Kübler W, Mathes P, et al. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 2004; 93 Suppl 2:II43-5.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28(19):2375-2414.

Lo J, Abbara S, Shturman L et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* 2010; 24(2):243-253.

Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218-30

Lundgren JD, Bategay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008a; 72-81.

Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part I: Differences due to the acquisition of HIV-infection. *Eur J Med Res* 2003; 8: 229-35.

Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part II: Gender differences. *Eur J Med Res* 2004a; 9: 55-60.

Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part III: Age differences. *Eur J Med Res* 2004b; 9: 267-72.

Ren X, Trilesskaya M, Kwan DM, Nguyen K, Shaw RE, Hui PY. Comparison of outcomes using bare metal versus drug-eluting stents in coronary artery disease patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 2009; 104(2):216-222.

Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study. *Lancet* 2008;371:1417-1426.

Saporito F, Micari A, Raffa S, et al. Acute myocardial infarction and rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty in a young HIV – infected patient. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 376-8.

Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51(3):268-273.