

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Jena

Lipidmanagement bei Patienten mit HIV

Aktuelle Studie zeigt dringenden Bedarf

Martin Ryll und Anja Vogt, LMU München

Patienten mit Human-Immunodeficiency-Virus(HIV)-Krankheiten haben ein erhöhtes Risiko für atherosklerosebedingte kardiovaskuläre Krankheiten, weshalb das individuelle Lipidmanagement entscheidend für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist. HIV-Patienten weisen typischerweise niedrige Gesamtcholesterin(GC)- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Werte sowie erhöhte Triglyzeride (TG) und niedrige High-Density-Lipoprotein-Cholesterin(HDL-C)-Werte auf [1]. Zusätzlich führen die antiretrovirale Therapie (ART) und die hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) zu einer Erhöhung von GC, TG, LDL-C (vor allem der kleinen, dichten LDL-Partikel, die besonders atherogen sind) und damit zu einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [2]. Studien zeigen, dass das relative Risiko (RR) für kardiovaskuläre Krankheiten bei HIV-infizierten Personen im Vergleich zu nicht infizierten Individuen um den Faktor 1,6 und unter ART auf das Doppelte steigt [2, 3, 4].

Empfehlungen zur Therapie

Vor diesem Hintergrund empfehlen aktuelle Leitlinien ein proaktives Lipidmanagement, um das kardiovaskuläre Risiko zu minimieren. Nach der European AIDS Clinical Society (EACS) sollten die Lipidwerte bei der Diagnosestellung von HIV, vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie (ART) und danach regelmäßig überprüft werden [5]. Hinsichtlich der LDL-Zielwerte übernimmt die aktuelle EACS-Leitlinie die Basis-Zielwerte der European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) Leitlinie von 2019: < 116 mg/dl für niedriges Risiko, < 100 mg/dl für mode-

rates Risiko, < 70 mg/dl für hohes Risiko und < 55 mg/dl für sehr hohes Risiko (sowie eine Absenkung des LDL-C um $\geq 50\%$ im Vergleich zum Ausgangswert für hohes und sehr hohes Risiko) [5]. Im Gegensatz dazu empfehlen die ESC/EAS-Leitlinien, für HIV-Patienten grundsätzlich den LDL-Zielwert für Patienten mit hohem Risiko, also < 70 mg/dl, und die Absenkung um $\geq 50\%$ anzuwenden [6]. Neben der Empfehlung zu Lebensstiländerungen und der eventuellen Anpassung der (HA)ART, raten beide Leitlinien dazu, an erster Stelle Statine einzusetzen [5, 6]. Zur Senkung von LDL-C stehen mehrere Substanzklassen zur Verfügung. Die Anpassung der Lebensstilfaktoren ist insbesondere wichtig, um die Triglyzeride zu senken und konsekutiv HDL-C zu verbessern. Die TG-senkende Therapie mit einem Fibrat ist selten erforderlich. Die Wahl und die Dosierung der Lipidsenker müssen sorgfältig abgewogen werden, um Interaktionen mit der (HA)ART zu vermeiden. Für die Abklärung möglicher Interaktionen wird ein Interaktionsrechner empfohlen.

Simvastatin und Lovastatin sind aufgrund ihres Interaktionspotenzials für HIV-Patienten grundsätzlich kontraindiziert. Auch Atorvastatin und Rosuvastatin interagieren mit den (HA)ART, sodass je nach spezifischem Protease-Inhibitor bzw. NNRTI die Dosis angepasst werden muss. Dementsprechend sollten Statine mit geringer CYP3A4-Abhängigkeit, wie Fluvastatin und Pravastatin, bevorzugt eingesetzt werden. Optimal ist Pitavastatin, das kein Interaktionspotenzial aufweist und sich somit ideal für die Behandlung von HIV-Patienten eignet [5].

Pitavastatin ist das 7. Statin, das weltweit vermarktet wird und eigentlich kei-

ne Neuigkeit: Es wurde in Japan bereits 2003 bzw. in den USA 2010 zugelassen und ist in Deutschland seit 2011 auf dem Markt. In vitro bindet Pitavastatin mit 2- bis 3-fach höherer Affinität an die HMG-CoA-Reduktase als Simvastatin bzw. Pravastatin, wodurch es auch zu einer entsprechend stärkeren konzentrationsabhängigen Hemmung (2- bis 7-fach) der HMG-CoA-Reduktase kommt. Gleichzeitig erfolgt der Abbau primär via Glukuronidierung und Elimination als inaktives Laktone, der Abbau über Cytochrom-P450-Enzyme ist bedeutungslos, woraus sich das ausgezeichnete pharmakokinetische Verträglichkeitsprofil für HIV-Patienten ergibt [7].

Aktuelle Studie

Die Phase-III-Studie „Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection“ („Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV“ [REPRIEVE]; [8]) unterstreicht eindrucksvoll sowohl die Vorteile von Pitavastatin als auch die Notwendigkeit der lipidsenkenden Therapie von HIV-Patienten mit nominell niedrigem oder moderatem kardiovaskulärem Risiko (nach 10-Jahres-ASCVD[atherosklerotische kardiovaskuläre Krankheiten]-Score): In diese randomisierte, doppelblinde Studie wurden 7.769 HIV-Patienten zwischen 40–75 Jahren mit stabiler antiretroviraler Therapie und mit niedrigem bis moderatem atherosklerosebedingtem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen (medianer 10-Jahres-ASCVD-Score: 4,5%). Patienten mit vorbestehender Statintherapie oder atherosklerotischer kardiovaskulärer Krankheit wurden ausgeschlossen. Alle Patienten erhielten Informationen zu Lebensstiländerungen

und wurden zusätzlich täglich entweder mit 4 mg Pitavastatin oder Placebo behandelt. Die Therapieadhärenz war bei der REPRIEVE-Studie sehr gut: >80% der Patienten hatten eine „exzellente“ oder „sehr gute“ Therapieadhärenz, >95% mindestens eine „gute“. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (major adverse cardiovascular events, MACE), das als Kombination von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke, peripherer arterieller Ischämie, Revascularisation oder Tod aus ungeklärter Ursache definiert wurde. Nach einem medianen Follow-up von 5,1 Jahren wurde die Studie aufgrund der hohen Wirksamkeit frühzeitig beendet. Die Pitavastatin-Gruppe zeigte eine signifikant niedrigere Rate an MACE (4,81 vs. 7,32 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre; Hazard Ratio [HR] 0,65). Auch bei der Analyse „MACE oder Tod“ schnitt die Pitavastatin-Kohorte signifikant besser ab (HR 0,79). Diese Effekte blieben auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren, demografische Patientencharakteristika und HIV-assoziierte Faktoren bestehen. LDL-C konnte im Pitavastatin-Arm der Studie von (median) 107 mg/dl auf 74 mg/dl gesenkt werden, während es im Placebo-Arm nahezu unverändert blieb (106 mg/dl zu 105 mg/dl). Im Hinblick auf Nebenwirkungen zeigten beide Studienarme eine nahezu identische Rate an schwerwiegenden, nicht tödlichen unerwünschten Ereignissen. Allerdings wurde in der Pitavastatin-Gruppe eine etwas höhere Rate an Diabetes mellitus (definiert als diagnostizierter Diabetes mit Initiierung antidiabetischer Medikation) beobachtet. Außerdem traten Myalgien/Myopathien (Grad ≥ 3 oder zu einer Behandlungsänderung führend) ebenfalls häufiger in der Pitavastatin-Gruppe auf, wobei signifikante Myopathien/Myalgien, Rhabdomyolysen oder Leberfunktionsstörungen in beiden Gruppen vergleichbar häufig und sehr selten auftraten.

Insbesondere vor diesem Hintergrund zeigen die Ergebnisse der Studie zur Verschreibungshäufigkeit von Statinen von Wu et al. [9] eine erschreckende Versor-

gungslücke von HIV-Patienten: Trotz des lange bekannten erhöhten Risikos für ASCVD bei dieser Population zeigte die Studie, dass von den 440 untersuchten HIV-positiven Teilnehmern, die gemäß den 2019 ACC/AHA-Richtlinien für eine Statin-Therapie infrage kämen, lediglich 38,8% tatsächlich Statine verschrieben bekamen. Und dies schließt nicht die Patienten mit berechnetem niedrigem bis moderaten ASCVD-Risiko ein, für die die REPRIEVE-Studie ebenfalls einen deutlichen Nutzen zeigen konnte.

Von den Statinen weist Pitavastatin das günstigste Interaktionsprofil auf. Leider existiert hierzulande für Pitavastatin eine signifikante Barriere: Der von den Krankenkassen übernommene Festbetrag deckt nur einen Bruchteil der Medikamentenkosten, sodass die Patienten für die Differenz (aktuell 31–56€ pro Monat, je nach Dosis) selbst aufkommen müssten. Im Alltag werden deswegen die anderen Statine bevorzugt.

Für Personen mit reduzierter Statin-Verträglichkeit, bei Medikamenteninteraktionen oder bei Nichterreichen des LDL-C-Zielwerts, kommen zusätzlich zu einem Statin sowohl Bempedoinsäure und Ezetimib als auch die PCSK9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab infrage [5]. Für Evolocumab gibt es positive Daten hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit für Patienten mit HIV [10]. Bei all diesen Substanzen sind keine Interaktionen mit Protease-Inhibitoren oder NNRTIs zu erwarten. Die Endpunktstudie mit Inclisiran läuft noch.

Fazit

HIV-Patienten haben ein hohes kardiovaskulär Risiko, das durch die spezifische Therapie noch erhöht wird. Sogar bei nominell niedrigem kardiovaskulärem Risiko profitieren sie deutlich von der LDL-C-senkenden Therapie und die Leitlinien empfehlen die Senkung von LDL-C. Das Mittel der ersten Wahl ist ein Statin. Um den Zielwert für LDL-C zu erreichen, sollte die Therapie mit den verschiedenen Substanzklassen individuell angepasst werden.

Literatur

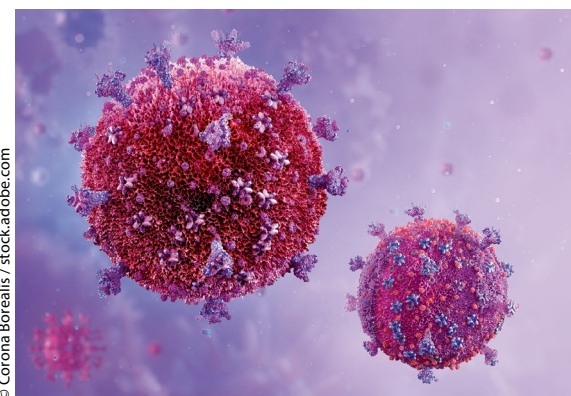
1. Riddler SA. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. *JAMA*. 2003;289(22):2978
2. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K et al. Risk

of Cardiovascular Disease from Antiretroviral Therapy for HIV: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59551

3. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1373-81.
4. Islam F, Wu J, Jansson J, Wilson D. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13(8):453-68
5. Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV Med*. 2023;24(11):1126-36
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88
7. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a New 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor for the treatment of hyperlipidemia. *Adv Ther*. 2011;28(1):13-27
8. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med*. 2023;389(8):687-99
9. Wu PY, Sun HY, Huang YS et al. Under-utilization of statins among people with HIV who were aged 40 years or older. *J Microbiol Immunol Infect*. 2024;57(1):200-3
10. Boccaro F, Kumar PN, Caramelli B et al. Evolocumab in HIV-Infected Patients With Dyslipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2570-84



Dr. med. Anja Vogt
Medizinische Klinik und Poliklinik IV,
LMU-Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München
Ziemssenstraße 5
80336 München
anja.vogt@med.uni-muenchen.de



Durch Einnahme von (HA)ART nimmt das bei HIV-Infizierten erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch Steigerung der Lipidwerte weiter zu.