

## Steigert HIV-Medikament das Herzinfarkt-Risiko?

**Es gibt Zweifel an der Langzeitsicherheit des HIV-Reverse-Transkriptase-Hemmers Abacavir, denn es zeigte sich, dass Abacavir und das seltener verwendete Medikament Didanosin in Zusammenhang mit einem erhöhten Myokardinfarktrisiko stehen.**

Der Erfolg der antiretroviralen HIV-Therapie bedeutet, dass die meisten mit HIV infizierten Personen für den Rest ihres Lebens eine Kombination verschiedener Medikamente einnehmen (gewöhnlich ein Protease-Inhibitor und ein Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NRTI]). Bisherige Studien versuchten die Langzeitauswirkungen dieser Medikamentenklassen zu untersuchen, besonders im Hinblick auf kardiovaskuläre Effekte. Die Aufmerksamkeit war hierbei vor allem auf Protease-Inhibitoren und ihre möglichen Auswirkungen auf ein erhöhtes Herzinfarktrisiko gerichtet.

Jens Lundgren vom Rigshospitalet und der Universität Kopenhagen und seine Kollegen verwendeten Daten der D:A:D-Studie, um kumulative, neuere (aktuelle oder aus den letzten sechs Monaten) oder ältere Verwendung der NRTIs Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin und Abacavir und die Entwicklung von Herzinfarkten bei 33 347 Patienten zu untersuchen. Anpassungen bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, die wohl kaum durch die antiretrovirale Therapie beeinflusst werden, wie zum Beispiel das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil, wurden vorgenommen.

Keine Verbindung wurde gefunden für die Zahl der Herzinfarkte und die kumulative oder kürzliche Anwendung häufig verwendeter NRTIs Zidovudin, Stavudin oder Lamivudin. Die kürzliche - jedoch nicht kumulative - Einnahme von Abacavir oder Didanosin war mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko assoziiert: beinahe eine Verdopplung des Risikos für Abacavir und beinahe um die Hälfte erhöhtes Risiko für Didanosin. Individuen, die die Einnahme dieser Medikamente vor sechs Monaten oder länger gestoppt hatten, zeigten kein erhöhtes Herzinfarktrisiko als Personen, die noch nie diese Medikamente eingenommen hatten.

Die Forscher vermuten, dass die zu Grunde liegenden biologischen Mechanismen, die zu kardiovaskulären inflammatorischen Reaktionen führen, verantwortlich für die erhöhte Häufigkeit von Herzinfarkt durch Abacavir und Didanosin sind, obwohl noch weitere Forschungsarbeit auf diesem Gebiet nötig ist.

Professor Lundgren erklärt: "Abacavir wird momentan häufig als Teil eines antiretroviralen Therapieregimes verwendet, während Didanosin nicht so häufig eingesetzt wird. Unsere Ergebnisse werfen ein klinisches Dilemma auf: Sollen die Ärzte einfach nur ihre Aufmerksamkeit bezüglich der möglichen Herzinfarktrisiken erhöhen, ohne die Anwendung von Abacavir und Didanosin zu verändern, solange sie auf weitere Daten warten? Oder sollten alle oder einige Patienten, die diese Medikamente einnehmen, angewiesen werden die Einnahme zu überdenken? Wenn entschieden wird, die Einnahme eines der beiden Medikamente zu überdenken, dann sollte eine umfassende Analyse der möglichen Risiken und Vorteile einer ständigen Einnahme gemacht werden. Eine solche Untersuchung muss für jeden Patienten individuell angefertigt werden und sollte die vorhandenen Risikofaktoren für Myokardinfarkt mit in Betracht ziehen, die Verfügbarkeit anderer Therapieoptionen im Hinblick auf frühere Behandlungen und HIV-Resistenz-Tests und das Sicherheitsprofil alternativer HIV-Medikamente."

Gleichzeitig wurde eine Mitteilung von GlaxoSmithKline (GSK) veröffentlicht, dem Hersteller von Abacavir. Sie erklären, dass ihre eigenen Analysen von 54 Studien keine Hinweise auf ein erhöhtes Herzinfarktrisiko durch Abacavir zeigten. Dr. Didier Lapierre von GSK erklärt: "Wir konnten kein Ergebnis finden, das mit der D:A:D-Studie übereinstimmt. GSK nimmt die Ergebnisse der D:A:D-Studie ernst, setzt sich für ein besseres Verständnis dieser Daten ein und kommuniziert offen mit behandelnden Ärzten und regulatorischen Behörden weltweit."

In einem begleitenden Kommentar diskutieren James Stein von der University of Wisconsin School of Medicine and Public Health und Judith Currier von der University of California David Geffen School of Medicine in den USA die klinischen Auswirkungen der Studienergebnisse und der Antwort von GSK. Sie erklären: "Generell sollten Ergebnisse von Beobachtungsstudien nicht zu Veränderungen der klinischen Praxis führen, besonders nicht ohne Bestätigung. In diesem Fall kann jedoch das Ausmaß der Risikosteigerung für Myokardinfarkt bei dieser Personengruppe mit hohem

Risiko für koronare Herzerkrankungen nicht ignoriert werden... Bei diesen Individuen (etwa 6 % der D:A:D-Kohorte) würde in 5 Jahren ein zusätzlicher Herzinfarkt bei jedem 11. Abacavir-Patienten und bei jedem 20. Patienten unter Didanosin-Behandlung erwartet. Auf Basis dieses Risikos sollten Alternativen zu Abacavir und Didanosin bei Hochrisikopatienten in Betracht gezogen werden. Dennoch sollte die Entscheidung, die antiretrovirale Therapie zu verändern, vorsichtig getroffen werden."

*Sie erklären, dass die Analyse von GSK "nicht darauf angelegt ist, wichtige Unterschiede festzustellen:*

Sie basiert nur auf 18 Myokardinfarkten, und die Einschränkungen von Zusammenfassungen gepoolter Daten für ungewöhnliche Vorfälle bei Studien, die nicht darauf ausgerichtet sind, sie zu finden, sind mithin bekannt. Weil koronare Vorfälle in diesen formalen Wirksamkeitsstudien zu antiretroviralen Therapien nicht zu erkennen waren, ist die Interpretation der Häufigkeiten von koronaren Vorfällen schwierig. Vorhandene Daten zu koronaren Herzerkrankungen aus klinischen Studien, wie zum Beispiel denen im Cutrell-Report, sollten zur Begutachtung eingereicht werden, damit ihr Design und ihre Analyse im Detail beschrieben und ihre Schlussfolgerungen vollumfänglich interpretiert werden können."

**Quelle: THE LANCET, April 2008**

*D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008; 371: 10.1016/S0140-6736(08)60423-7*

[www.medizin-telegramm.com](http://www.medizin-telegramm.com)