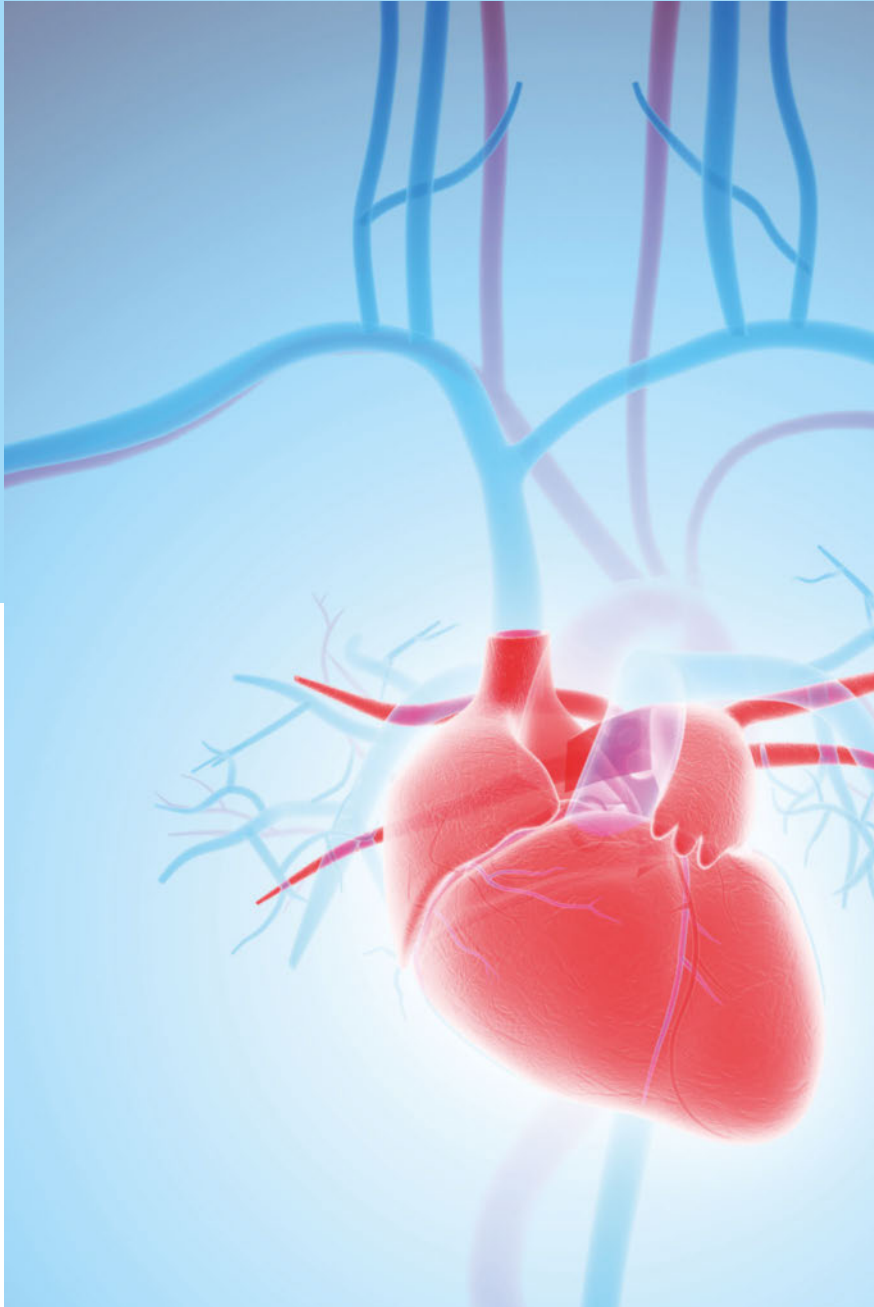


Praxis Report

Nr. 6, 2018



Kardio- protektives Patienten- management bei HIV

Effektive Senkung des
LDL-Cholesterins

Praxis Report

Heft 6, 10. Jahrgang, Mai 2018,
ISSN 1865-2875

Dieser Praxis Report ist der Zeitschrift DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Gilead Sciences GmbH, Martinsried.

Herausgeber

Dr. Hedro Lahdo
Praxis am Museum
Rheinstraße 17-21
65185 Wiesbaden
E-Mail: mail@praxisammuseum.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Dr. Reinhard Merz, Heidelberg
E-Mail: reinhard.merz@email.de

Titelbild

yodiyim – stock.adobe.com

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG, Calbe

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und

gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

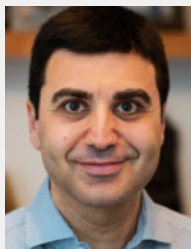
Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Praxis Report

6/2018

- | | | | |
|---|--|----|---------------------|
| 2 | Impressum | 9 | Im Überblick |
| 3 | Editorial | 10 | Literatur |
| 4 | Kardioprotektives Patientenmanagement bei HIV:
Effektive Senkung des LDL-Cholesterins | | |



Dr. Hedro Lahdo

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen bei HIV-Infektion immer mehr im Vordergrund

Herz-Kreislauf-Erkrankungen dominieren die Todesursachenstatistik in Deutschland und weltweit [1, 2]. Dies spielt auch für HIV-positive Patienten eine immer größere Rolle, da deren Lebenserwartung aufgrund effektiver antiviraler Therapiemöglichkeiten deutlich gestiegen ist [3]. In den Industrieländern sind heute fast 30 % der Menschen mit einer HIV-Infektion 50 Jahre oder älter und ihre Lebenserwartung ist mit der Nicht-Infizierter vergleichbar [4]. Im Zusammenhang mit dieser Entwicklung tritt AIDS als Erkrankung immer mehr in den Hintergrund, wohingegen Prävention und Behandlung von Begleiterkrankungen wichtiger werden.

Schätzungen gehen davon aus, dass bereits im Jahr 2030 84 % der HIV-Infizierten mit einer altersbedingten Komorbidität leben werden [5, 6]. Daten für Europa zeigen, dass HIV-positive Menschen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sogar ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Dazu gehören Bluthochdruck, Angina pectoris (6 % vs. 4 %), Myokardinfarkt (5 % vs. 1 %) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (4 % vs. 1 %) [7]. Auch chronische Nierenerkrankungen, die bei Patienten mit HIV-Infektion häufiger beobachtet werden, können das kardiovaskuläre Risiko erhöhen [5]. Dennoch wird dieses Risiko bei Menschen mit HIV meist unterschätzt, da die genutzten Vorhersagemodelle sich in der Regel auf die Allgemeinbevölkerung beziehen [8].

Um das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen signifikant zu reduzieren, ist ein zeitgemäßes kardioprotektives Patientenmanagement speziell für HIV-positive Patienten unverzichtbar. Im Folgenden soll insbesondere die Senkung des LDL-Cholesterinspiegels als einem zentralen und beeinflussbaren Risikofaktor im Zusammenhang mit einer effektiven kardioprotektiven Prävention bei HIV-positiven Patienten erläutert werden.

Kardioprotektives Patientenmanagement bei HIV

Effektive Senkung des LDL-Cholesterins

Herausgeber:

Dr. Hedro Lahdo, Wiesbaden

ZUSAMMENFASSUNG

Infolge der deutlich gestiegenen Lebenserwartung spielen für HIV-Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen eine zunehmende Rolle. Vor allem die konsequente Senkung des LDL-Cholesterins hat sich als einfache und effektive Maßnahme zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bewährt. Auf diese Weise lassen sich die Leitlinienziele bezüglich LDL-Cholesterin bei nahezu allen Patienten erreichen.

Empfehlungen der ESC-Leitlinie zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Das kardiovaskuläre Risiko wird von zahlreichen modifizierbaren Faktoren beeinflusst. Die Leitlinie der ESC (European Society of Cardiology) empfiehlt zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen [6]:

- Rauchen einstellen
- Ernährung verbessern: fettarm, gesättigte Fettsäuren bevorzugen, außerdem Vollkornprodukte sowie Gemüse, Obst und Fisch
- Körperliche Aktivität fördern: mindestens 150 Minuten moderate Aktivität wöchentlich oder 75 Minuten intensive Aktivität wöchentlich oder eine Kombination beider
- Gewichtsoptimierung: BMI 20–25, Taillenumfang Männer < 94 cm, Frauen < 80 cm
- Blutdruckoptimierung: Zielwert < 140 / 90 mmHg
- LDL-Cholesterin: Zielwert abhängig vom Risikoscore (HEART-SCORE), s. u.
- HDL-Cholesterin: kein Zielwert, aber > 40 mg / dl bei Männern und > 45 mg / dl bei Frauen zeigt geringeres kardiovaskuläres Risiko an
- Triglyceride: kein Zielwert, aber < 150 mg / dl zeigt niedrigeres Risiko an
- Diabetes: Zielwert HbA_{1c} < 7,0%

Ein besonderer Schwerpunkt soll in diesem Artikel auf die LDL-Senkung gelegt werden: Die aktuelle Evidenzlage zeigt eine klare Korrelation des LDL-Cholesterinspiegels mit dem kardiovaskulären Risiko und insbesondere eine Korrelation der Risikosenkung durch LDL-

Senkung, während dies für HDL und Triglyceride in dieser Weise nicht gilt [9].

Leitlinienempfehlungen zu LDL-Cholesterin in der Sekundärprävention

Mittels des HEART-SCORE der ESC kann das Risiko des Patienten, ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, errechnet werden. Entsprechend des Risikoscores wird der Patient nach ESC-Leitlinie einer der 3 Risikogruppen und somit dem jeweiligen LDL-Ziel zugeordnet.

Zu beachten ist, dass bei bestimmten Indexerkrankungen wie z. B. KHK der Patient unabhängig vom errechneten Risiko sogleich einer Risikogruppe zugeordnet wird (► **Tab. 1**).

Bezüglich der Risikokalkulation ist zu berücksichtigen, dass u. a. der Framingham-Score die Wahrscheinlichkeit sowohl tödlicher als auch nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse berücksichtigt, während sich der ESC-Score lediglich auf tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bezieht. Nach Angaben der ESC ist zur Umrechnung die Rate des ESC-Scores bei Männern mit 3, bei Frauen mit 4 zu multiplizieren, um in etwa den Framingham-Score zu erhalten [6]. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie sind an die der ESC angelehnt.

Die Empfehlungen der European AIDS Clinical Society (EACS) sind insofern noch zu überarbeiten, da die dort angegebenen LDL-Ziele höher liegen als in den Leit-

► **Tab. 1** Kardiovaskulärer Risikoscore

Risiko	Therapieziel	Erkrankung
sehr hoch SCORE > 10 %	< 70 mg / dl (oder > 50 % Senkung bei Ausgangs-LDL 70–135 mg / dl)	KHK, ACS, ischämischer Schlaganfall, TIA, pAVK, Diabetes mit Folgeschäden oder mit Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie), Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml / min)
hoch SCORE 5–10 %	< 100 mg / dl (oder > 50 % Senkung bei Ausgangs-LDL 100–200 mg / dl)	familiäre Dyslipidämie, schwere Hypertonie (RR > mmHg), Diabetes ohne Folgeschäden, Niereninsuffizienz (GFR 30–60 ml / min)
moderat SCORE 1–5 %	< 115 mg / dl	sonstige Patienten

linien der ESC und die HIV-Infektion unseres Erachtens nicht ausreichend berücksichtigt ist. So empfiehlt die EACS bei Vorliegen von KHK und HIV ein LDL-Ziel von optimal < 80 mg / dl bzw. standardmäßig < 115 mg / dl. Die ESC hingegen empfiehlt allein schon bei Vorliegen einer KHK, also auch ohne HIV-Infektion, ein LDL-Ziel von < 70 mg / dl. Eine Anpassung der EACS-Empfehlungen an die kardiologischen Leitlinien ist hier sinnvoll.

Kausaler Zusammenhang zwischen LDL-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion

Die aktuelle ESC-Leitlinie legt einen Schwerpunkt auf die Optimierung des LDL-Cholesterinspiegels, da Studiendaten insbesondere 2 Ergebnisse zeigen:

- Die Höhe des LDL-Cholesterinspiegels sowie die Expositionsdauer zeigen eine log-lineare positive Korrelation mit dem kardiovaskulären Ereignisrisiko.
- Es besteht eine proportionale Korrelation zwischen der Senkung des LDL-Cholesterins und einer Verringerung der kardiovaskulären Ereignisrate.

Beides konnte im April 2017 in einer aufwendigen Metaanalyse überzeugend dargestellt werden [9]. Dabei wurden ca. 200 Studien (prospektive Kohortenstudien, randomisierte Interventionsstudien sowie Mendelsche Randomisierungsstudien) mit n = 2 000 000 Patienten und 20 000 000 Patientenzahlen Follow-up mit 150 000 kardiovaskulären Ereignissen untersucht. Zur Senkung des LDL-Cholesterins wurden Statine, Ezetimib und Evolocumab / Alirocumab eingesetzt (► **Abb. 1**).

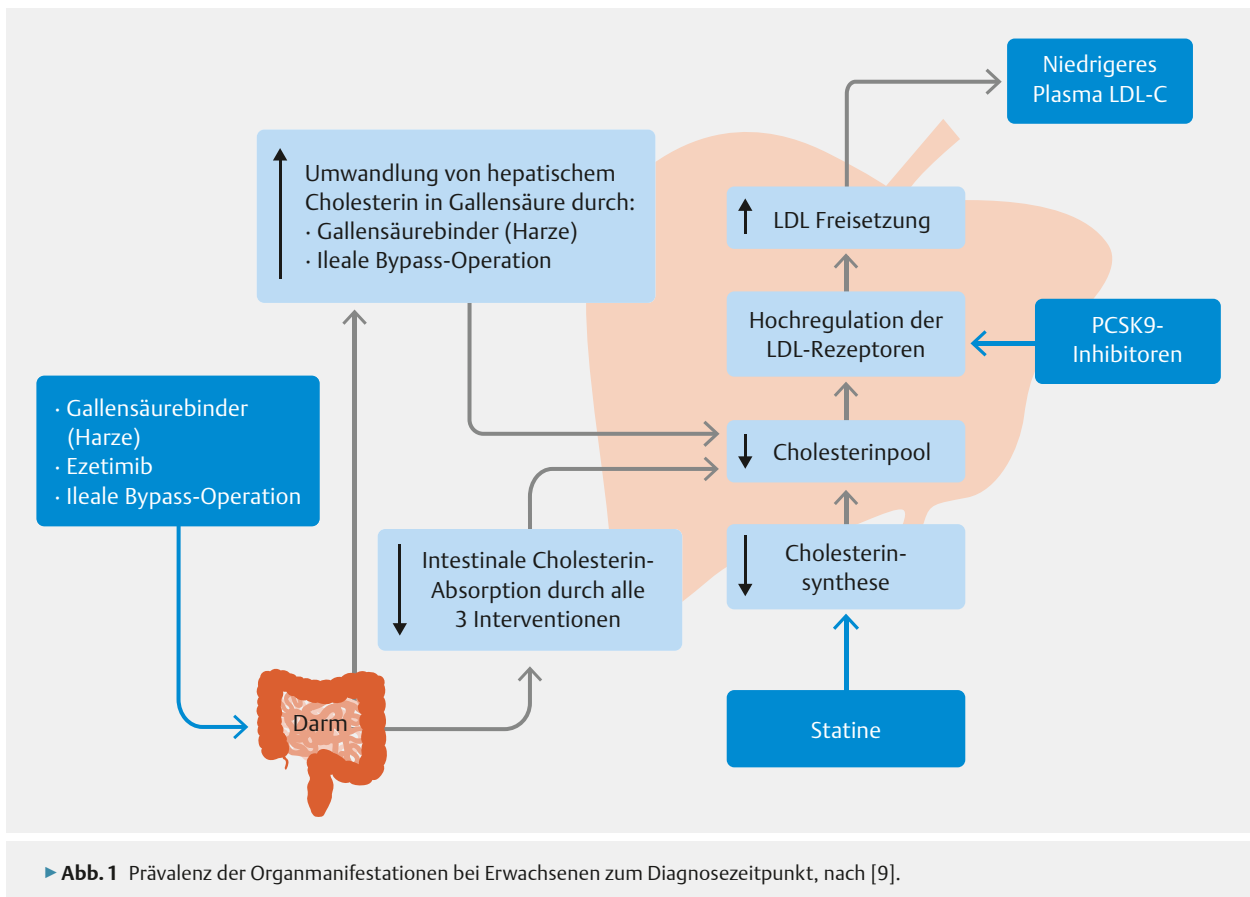
Effektivität der nichtmedikamentösen und medikamentösen LDL-Senkung

Die Senkung des kardiovaskulären Risikos beginnt stets mit der Lifestyle-Modifikation (s. o.). Sportliche Betätigung und Gewichtsreduktion senken dabei zwar die kardiovaskuläre Ereignisrate, führen jedoch nicht zu einer relevanten Reduktion des LDL-Cholesterins [10, 11].

Die viel zitierte mediterrane Kost sowie Olivenöl erreichen im Mittel ca. 3 mg / dl LDL-Senkung, während Phytosterole und -sterine wie in Margarine (angereichert in „becel“-Margarine) bis zu 13 mg / dl LDL-Senkung erzielen [10] (siehe auch konkrete Empfehlungen der DGFF, „Lipid-Liga“).

Den stärksten natürlichen Effekt mit bis zu 44 mg / dl erreicht man durch roten fermentierten Reis, der in Ostasien zum Anfärben und zur Geschmacksverstärkung von Lebensmitteln eingesetzt wird [10]. Der wirksame Inhaltsstoff, Monacolin K, ist ein Produkt des Pilzes *Monascus purpureus*, einem natürlichen Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase, besser bekannt als Lovastatin. Auch in Pu-Erh-Tee (Qingmao-Unterart der *Camellia sinensis*) sowie Austernpilzen (*Pleurotus ostreatus*) kommt Lovastatin natürlich vor.

Statine sind in der LDL-Senkung mittlerweile lange etabliert und gut verträglich. Sie reduzieren die hepatische Cholesterinsynthese durch Inhibition des Schlüsselenzyms HMG-CoA-Reduktase. Eine COCHRANE-Metaanalyse (n = 10 001) zeigte eine LDL-Senkung von im Mittel 37 % bei 10 mg Atorvastatin sowie 52 % bei 80 mg Atorvastatin. Nebenwirkungen führten in 5–7 % (je nach Dosis) zum Abbruch der Behandlung.



► **Abb. 1** Prävalenz der Organmanifestationen bei Erwachsenen zum Diagnosezeitpunkt, nach [9].

Myalgien traten in 2%, Transaminasenerhöhungen in 0,6% auf. Die gefürchteten Rhabdomyolysen lagen bei lediglich 0,05% (5 von 10 001 Fällen, CK 611 bis 7200 U/l) [12].

Statine werden bei HIV-positiven Patienten offenbar trotz bestehender Indikation seltener verordnet als bei HIV-negativen Patienten [13]. Dies ist insofern prekär, da gerade HIV-positive Patienten stärker gefährdet sind und mehr von einer konsequenten Risikofaktoroptimierung profitieren würden. Insofern ist es denkbar, dass die NNT bezüglich kardiovaskulären Ereignissen bei HIV-positiven Patienten noch niedriger liegt als bei HIV-negativen Patienten (► **Tab. 2**).

Nicht zu vernachlässigen ist der plaquestabilisierende sowie antiinflammatorische Effekt von Statinen, der gerade bei Patienten mit HIV-Infektion relevant ist [14]. Auf den Zusammenhang zwischen Inflammation bei HIV-Infektion sowie den Einfluss auf die Lipide ist anderorts ausführlich eingegangen worden [15].

Lange Zeit nach Entwicklung der Statine folgte Ezetimib, ein intestinaler Cholesterin-Resorptionshemmer (inhibiert NPC1L1). Dieser zeigte in der IMPROVE-IT-

Studie (n = 18 144) eine deutliche LDL-Cholesterinsenkung sogar nach Vorbehandlung mit Simvastatin (zweiarmige Studie: ein Arm mit Simvastatin, ein Arm mit Simvastatin und Ezetimib) [16]. Ezetimib führte zu einer weiteren Senkung des LDL um 24% (entsprechend 16,7 mg/dl). Dies implizierte eine signifikante kardiovaskuläre Mortalitätssenkung (RR = 0,90, p = 0,003) sowie weniger Myokardinfarkte (RR = 0,87, p = 0,002) und nichttödliche ischämische Schlaganfälle (RR = 0,79, p = 0,008). Gegenüber Simvastatin allein zeigte die Kombination von Simvastatin und Ezetimib keine vermehrten unerwünschten Ereignisse (u. a. Transaminasenerhöhung, Myopathie, Rhabdomyolyse, Malignome).

Alirocumab, ein PCSK9-Inhibitor, erhöht die Anzahl der LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche von Hepatozyten und somit die Aufnahme und den Abbau von LDL aus dem Blut. Die ODYSSEY LONG TERM-Studie (n = 2341) zeigte eine 61%ige Senkung des LDL-Cholesterins bei beliebiger medikamentöser Vortherapie (entsprechend 70 mg/dl) [17]. Myalgien traten 2-mal häufiger als in der Placebogruppe auf, ansonsten bestand kein relevanter Unterschied in den Studienarmen.

► **Tab. 2** NNT (number needed to treat) bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse nach 5 Jahren

10-Jahres Risiko	Initiales LDL in mg / dl	NNT
20 %	200	11,7
20 %	80	25

Einfluss der antiretroviralen Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko und Lipide

In der DAD-Studie war der Einfluss der antiretroviralen Therapie (ART) auf das kardiovaskuläre Risiko genauer untersucht worden [18]. So ergab sich unter anderem bei Therapie mit Proteaseinhibitoren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowie eine Erhöhung von Gesamtcholesterin und Triglyceriden [19].

In jüngster Zeit ist nun der Einfluss von Tenofovir-disoproxilfumarat (TDF) auf das LDL-Cholesterin seit Einführung von Tenofovirafenamid (TAF) viel diskutiert worden. Während unter TDF verminderte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet wurden, kehrten diese bei Wechsel auf TAF wieder auf das ursprüngliche Niveau zurück [20]. Andere NRTI, insbesondere Abacavir und Lamivudin, zeigen dabei vergleichbare Auswirkungen auf das LDL-Cholesterin wie die Kombination von TAF und Emtricitabin. Indes ist unter TAF kein klinisch relevanter Anstieg des LDL bzw. der Cholesterin-HDL-Ratio zu verzeichnen [21].

Entscheidend ist im Ergebnis nun, dass der relativen Senkung des LDL-Cholesterins durch TDF nicht zwingend auch eine Senkung des kardiovaskulären Risikos folgen muss, es gibt für eine solche Annahme bislang keine Daten. Analog dazu wurde auch unter Östrogenen und Cholesterylester-Transportprotein (CETP)-Inhibitoren eine LDL-Senkung beobachtet, die aber nachweislich keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hatte [9].

Für die positiven Langzeiteffekte von TAF im Vergleich zu TDF bezüglich Nierenfunktion und Knochendichte hingegen liegen entsprechende Daten mit signifikanten Ergebnissen vor [20]. Die aktuelle Evidenzlage spricht aus unserer Sicht dafür, bei der Auswahl von TAF oder TDF im Wesentlichen die Langzeittoxizitäten bezüglich Niere und Knochen zu berücksichtigen, nicht jedoch die Effekte des NRTI auf die Lipide.

Interaktionen von Lipidsenkern mit antiretroviralen Medikamenten

Bei HIV-Infektion ist bei der Auswahl eines Lipidsenkens die Interaktion bezüglich Cytochrom p450 3A4 zu berücksichtigen.

Erhält der Patient einen ungeboosterten Integraseinhibitor, Rilpivirin und / oder NRTIs, so sind bei sämtlichen Statinen keine relevanten Interaktionen zu erwarten [22]. Erfolgt hingegen eine Therapie mit einem Proteaseinhibitor oder einem Booster (Ritonavir oder Cobiciclat), so liegen gemäß Interaktionsübersicht der Universität Liverpool mit Fluvastatin die wenigsten relevanten Interaktionspartner vor, danach folgen Rosuvastatin, Pravastatin und Atorvastatin.

Ezetimib führt lediglich bei Atazanavir zu einer Spiegel-erhöhung, sonst liegen bei den aktuellen antiretroviralen Medikamenten keine relevanten Interaktionen vor [22].

Bei Alirozumab sind nach Auskunft des Herstellers keine relevanten Interaktionen mit sämtlichen aktuellen antiretroviralen Medikamenten zu erwarten, da es sich um ein Biologikum handelt, das parenteral appliziert wird und nicht mit dem Cytochrom-System interagiert. Falls ein Fibrat zum Einsatz kommt, so zeigen Bezafibrat und Fenofibrat bei sämtlichen antiretroviralen Substanzen keine relevanten Interaktionen.

Erstattungsfähigkeit und wirtschaftliche Verordnungsrichtlinien von lipidsenkenden Medikamenten

Jegliche Verordnung lipidsenkender Medikamente ist nach der Arzneimittel-Richtlinie Anlage 3 des G-BA [23] nur dann zu Lasten der GKV möglich, wenn der Patient entweder

- an entsprechenden Risikoeerkrankungen leidet (vaskuläre Erkrankungen: KHK, pAVK, zerebrovaskuläre Manifestation) oder
- ein „hohes kardiovaskuläres Risiko, über 20 % Ereignisrate / 10 Jahre, auf Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“ hat.

Letztere Vorgabe unterscheidet sich von der Leitlinie der ESC [6]. Die kardiologische Fachgesellschaft ordnet Patienten mit Diabetes mellitus Typ I / II, schwerer Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml / min) auch ohne eine Risikokalkulation sogleich in die Gruppe „hohes kardiovaskuläres Risiko“. Dies hat zur Folge, dass laut ESC für diese Patienten-

gruppe sofort die Indikation zur LDL-Cholesterinsenkung besteht, während gemäß G-BA zuerst noch das kalkulierte Risiko über 20 % in 10 Jahren liegen müsste.

Um also Regressforderungen zuvorzukommen, sollte für die genannten Fälle eine Risikokalkulation durchgeführt und dokumentiert werden, da z. B. bei alleinigem Vorliegen eines Diabetes nicht zwingend ein Risikoscore von über 20 % vorliegt. Häufig lassen sich aber durch eine gründliche Anamnese doch weitere Risikofaktoren identifizieren, mit denen sich in der Summe mehr als 20 % Risikoscore ergeben und somit eine Verordnung von Lipidsenkern auch nach Kriterien des G-BA ohne Regressgefahr möglich ist.

Grundsätzlich haben Statine einen guten LDL-senkenden Effekt bei geringen und im Regelfall reversiblen Nebenwirkungen. Somit sind sie als medikamentöse Option die erste Wahl. Hierbei zeigt Atorvastatin nach Rosuvastatin den stärksten Effekt und ist auch etwas günstiger (Tagestherapiekosten ca. 0,20 €).

Bei Dosissteigerung des Statins ist zu berücksichtigen, dass nur eine geringe zusätzliche Reduktion des LDL erreicht werden kann („6 %-Regel“, „rule of six“) [24]: Bei Steigerung von Atorvastatin von 10 auf 20 auf 40 auf 80 mg wird pro Steigerungsschritt nur eine ca. 6 %ige weitere LDL-Senkung erzielt.

Daher ist in indizierten Fällen die Kombination mit Ezetimib (10 mg oral) eine gute Option, mit der eine stärkere LDL-Senkung erreicht und zugleich eine nicht-maximale und somit besser tolerierte Dosis des Statins beibehalten werden kann. Die Verträglichkeit von Ezetimib ist sehr gut [16], die Kosten gegenüber Statinen allerdings aktuell noch 10-mal höher (Tagestherapiekosten ca. 2,10 €). Daher ist eine Dokumentation der Indikation im Falle einer Wirtschaftlichkeitsprüfung sinnvoll, es ist aber zu erwarten, dass Ezetimib in diesem Jahr generisch wird.

In wenigen Ausnahmefällen werden bei Hochrisikopatienten trotz Verwendung von Statinen mit Ezetimib nicht die LDL-Zielwerte erreicht. Hier kann Alirocumab zum Einsatz kommen, welches subkutan alle 2–4 Wochen appliziert wird (75 oder 150 mg). Indikation und Erstverordnung sollen nach Vorgabe der Kassenärztlichen Vereinigung durch einen entsprechenden Facharzt (Kardiologie, Endokrinologie u. a.) erfolgen [25]. Im Anschluss darf die Substanz auch von anderen Fachgruppen einschließlich Hausärzten verordnet werden (Tagestherapiekosten ca. 12–23 €).

Empfehlungen für die Praxis

Neben einer Beratung des Patienten zur Lifestyle-Modifikation ist unabhängig vom Vorliegen einer HIV-Infektion eine konsequente Senkung des LDL-Cholesterins eine einfache, in der Regel gut verträgliche und effektive Maßnahme zur Senkung des kardiovaskulären Risikos.

Die EACS-Leitlinie empfiehlt eine jährliche kardiovaskuläre Risikoevaluation bei HIV-positiven Patienten [26]. Insbesondere bei Vorliegen von Indexerkrankungen wie KHK, Diabetes, Hypertonie o. a. (► **Tab. 1**) sollte sogleich an ein Statin gedacht werden, da nicht-medikamentöse Maßnahmen nur selten zum Ziel führen.

Statine werden in den Medien zu Unrecht überwiegend negativ dargestellt. Eine Aufklärung des Patienten ist gerade hier immens wichtig für ein stabiles Vertrauensverhältnis: Nebenwirkungen sind selten, geringfügig und in der Regel reversibel, das positive Potenzial durch Statine hingegen groß.

Begonnen werden kann mit 20 mg Fluvastatin mit einer Kontrolle von LDL, Leber- und Nierenwerten nach 2–4 Wochen und anschließender Dosisanpassung. Falls das LDL-Ziel mit 40 mg Fluvastatin nicht erreicht ist, nehmen wir bereits jetzt Ezetimib 10 mg hinzu und riskieren keine Nebenwirkungen infolge einer noch höheren Statindosis.

Auf diese Weise lassen sich die Leitlinienziele bezüglich LDL-Cholesterin bei nahezu allen Patienten erreichen, und dies auch ohne Konsultierung eines Kardiologen zwecks Verordnung von Alirocumab und insbesondere ohne Sorge vor einer Wirtschaftlichkeitsprüfung.

IM ÜBERBLICK

Aktuelle Evidenzlage

Umfassende Studiendaten in Bezug auf LDL-Cholesterin zeigen, dass eine klare Korrelation besteht zwischen a) der Höhe des LDL-Cholesterinspiegels sowie der Expositionsdauer und dem kardiovaskulären Ereignisrisiko und b) der Senkung des LDL-Cholesterinspiegels und der Verringerung der kardiovaskulären Ereignisrate.

Status der Leitlinienempfehlungen

- Die ESC empfiehlt zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eine Senkung des LDL-Cholesterins in Abhängigkeit vom Risikoscore (HEART-Score) und dem Vorliegen von Indexerkrankungen (z. B. KHK).
- Bei Vorliegen einer KHK ohne HIV-Infektion empfiehlt die ESC ein LDL-Ziel von <70 mg/dl. Die EACS empfiehlt hingegen derzeit bei Vorliegen einer KHK und HIV-Infektion ein LDL von optimal <80 mg/dl bzw. standardmäßig <115 mg/dl.

Vor diesem Hintergrund sollten die EACS Empfehlungen an die der ESC angepasst werden.

LDL-Senkung für HIV-Patienten

- Mediterrane Kost, Olivenöl, Phytosterole und -sterine und rot fermentierter Reis: können LDL-Cholesterin um 3–44 mg/dl senken.
- Statine: gut verträglich; erreichen eine LDL-Senkung von 37% bis 52% (10–80 mg Atorvastatin); antiinflammatorischer Effekt.
- Ezetimib: Senkung LDL-Cholesterin um weitere 24% (16,7 mg/dl) nach Vorbehandlung mit Simvastatin.
- Alirocumab: Senkung des LDL-Cholesterins um 61% (70 mg/dl) nach beliebiger medikamentöser Vorbehandlung.
- Sportliche Betätigung und Gewichtsreduktion: führen nicht zu einer relevanten Reduktion des LDL-Cholesterins, senken aber die kardiovaskuläre Ereignisrate.

Einfluss der ART auf das kardiovaskuläre Risiko und Lipide

- Proteaseinhibitoren: erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Erhöhung von Gesamtcholesterin und Triglyceriden
- Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF): vermindert LDL-Cholesterinspiegel. Nach Wechsel auf andere NRTI wie Tenofoviralafenamid (TAF), Abacavir und Lamivudin kehrten die LDL-Cholesterinspiegel in Studien wieder auf das

ursprüngliche Niveau zurück. Es liegen keine Daten vor, die zeigen, dass die relative Senkung des LDL-Cholesterins unter TDF mit einer Senkung des kardiovaskulären Risikos einhergeht.

- TAF: kein klinisch relevanter Anstieg des LDL bzw. der Cholesterin-HDL-Ratio; signifikant positive Langzeiteffekte von TAF im Vergleich zu TDF in Bezug auf Nierenfunktion und Knochendichte.

Medikamenteninteraktion ART / Lipidsenker

- Ungeboosterte Integraseinhibitoren, Rilpivirin und / oder NRTIs: Bei sämtlichen Statinen sind keine relevanten Interaktionen zu erwarten.
- Proteaseinhibitoren oder Booster (Ritonavir oder Cobicistat): Hier liegen mit Fluvastatin die wenigsten relevanten Interaktionspartner vor, gefolgt von Rosuvastatin, Pravastatin und Atorvastatin.
- Atazanavir: führt zusammen mit Ezetimib zu einer Spiegelerhöhung.
- Mit dem Biological Alirozumab und den Fibraten Bezafibrat und Fenofibrat sind keine relevanten Interaktionen mit antiretroviralen Substanzen zu erwarten.

Erstattung und Verordnung von Lipidsenkern in der Praxis

- Für folgende Fälle sollte eine Risikokalkulation durchgeführt und dokumentiert werden und es sollten ggf. weitere Risikofaktoren identifiziert werden:
 - Patienten, die an Diabetes, chronischer Niereninsuffizienz, arterieller Hypertonie oder familiärer Dyslipidämie leiden. Hier wird vom G-BA für eine wirtschaftliche Verordnung ein Risikoscore von über 20% Ereignisrate / 10 Jahre gefordert.
- Statine sind als medikamentöse Option die erste Wahl:
 - Den stärksten Effekt zeigt – nach Rosuvastatin – das preisgünstige Atorvastatin (Tagestherapiekosten ca. 0,20€).
 - In indizierten Fällen ist die Kombination von Statinen mit Ezetimib eine gute Option (Tagestherapiekosten Ezetimib aktuell noch ca. 2,10€).
 - In wenigen Ausnahmefällen kann bei Hochrisikopatienten Alirocumab zum Einsatz kommen (Indikation und Erstverordnung durch Facharzt; Tagestherapiekosten ca. 12–23€).

Literatur

- [1] DeStatis: Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 2016, <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf>
- [2] WHO: Top 10 causes of death. Fact sheet, updated January 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- [3] Dakin CL, O'Connor CA, Patsdaughter CA. HAART to heart: HIV-related cardiomyopathy and other cardiovascular complications. *AACN Clin Issues*. 2006; 17: 18–29
- [4] UNAIDS. HIV and aging. Verfügbar auf http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging
- [5] Pourcher V, Bouee S, Gourmelin J. Comorbidities in patients living with HIV (PLWHIV) compared to matched non HIV controls: an epidemiological analysis using a claims database in France. Presented at the 9th IAS conference on HIV science – Paris, France 2017
- [6] Catapano AL, Graham I, de Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Europ Heart J* 2016; 37: 2999–3058
- [7] Schouten J, Wit FW, Stolte IG et al. Comorbidity and ageing in HIV-1 infection: the AGEHIV Cohort study. XIX International AIDS Conference. July 22-27, 2012. Washington, DC. Abstract THAB0205
- [8] Triant VA, Perez J, Regan S et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation* 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975. [Epub ahead of print]
- [9] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *Europ Heart J* 2017; 38, 2459–2472
- [10] Mannu GS, Zaman MJS, Gupta A et al. Evidence of Lifestyle Modification in the Management of Hypercholesterolemia. *Current Cardiol Rev* 2013, 9, 2–14
- [11] Richard C, Couture P, Desroches S et al. Effect of weight loss, independent of change in diet composition, on apolipoprotein AI kinetic in men with metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2013; 54: 232–237
- [12] Adams SP, Tsang M, Wright JM et al. Atorvastatin for lowering lipids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD008226
- [13] Ladapo, J. *Am Heart Assoc*, 2017; Lemuel, ID Week, 2017
- [14] Nou E, Lo J, Grinspoon SK et al. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS* 2016; 30: 1495–1509
- [15] Funderberg NT, Mehta, NN. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016; 13: 218–225
- [16] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397
- [17] Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–1499
- [18] Friis-Møller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179–1193
- [19] The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group: Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993–2003
- [20] Gallant JE, Daar ES, Raffi F et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3: e158–e165
- [21] Winston A. Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC (GS-1717). *EACS* 2017, Abs. PS8/4
- [22] University of Liverpool, Drug Interaction Group. <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- [23] Arzneimittelrichtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses, Anlage 3. <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/16/>
- [24] Nodari S, Rocca P, Saporetti A et al. The combination of Ezetimibe and Statin: a new treatment for hypercholesterolemia. *Heart Int* 2007; 3: PMC3184681
- [25] info-pharm Nr. 3, 2016. https://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/Mitglieder/Publikationen/info.pharm/160816_info_pharm_3-2016.pdf
- [26] Ryom L, Boesecke C, Bracchi M et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med* 2018; doi:10.1111/hiv.12600

