

# HIV-THERAPIE UND KARDIOVASKULÄRES RISIKO



Wann ist es wichtig, bei einer laufenden HIV-Medikation Arzneimittelinteraktionen zu beachten, wenn gleichzeitig Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz kommen sollen? Neben einer Übersicht zur pharmakologischen Studienlage liefert der Artikel auch den Beleg, dass die Ärzte im Freistaat mit ihren Verordnungen sehr verantwortungsvoll umgehen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzte Ende 2019, dass über 25 Millionen Menschen weltweit mit Medikamenten gegen das humane Immunschwäche-Virus (HIV) behandelt werden. Für das erste Halbjahr 2020 gehen wir in Bayern aus den Arzneimittelverordnungsdaten für gesetzlich Krankenversicherte von 13.596 Patienten mit einer HIV-Behandlung aus. Für die Therapie einer Infektion mit dem HI Virus Typ-1 stehen heute zahlreiche Arzneistoffe und Arzneistoffgruppen zur Verfügung, die in ihrer kombinierten Anwendung die Viruslast so weit vermindern, dass es aufgrund der nur geringfügig beeinflussten Zahl der positiven CD4-Helferzellen, also den Wirtszellen für das HI Virus, nicht zum Ausbruch von AIDS, dem erworbenen Immunschwächesyndrom, kommt.

Dadurch können Patienten auf eine Lebenszeitprognose annähernd derjenigen der Allgemeinbevölkerung hoffen.[1] Dennoch geht die chronische HIV-Infektion an sich sowie deren lebenslang notwendige Behandlung mit verschiedenen zusätzlichen Risiken einher, die es

bei der Therapie zu beachten gilt. Mit zunehmendem Lebensalter können für HIV-Patienten Komorbiditäten mit den üblichen Krankheitsbildern einer alternden Bevölkerung hinzutreten.

Diese Analyse legt einen Fokus auf die Vulnerabilität von HIV-positiven Patienten gegenüber kardialen und vaskulären Risiken. Darüber hinaus sollen mögliche Interaktionen zwischen den Substanzen zur Behandlung dieser Komorbiditäten und der basalen HIV-Therapie beleuchtet werden. So haben Menschen mit HIV-Infektion gegenüber der gleich alten, aber ansonsten gesunden Allgemeinbevölkerung, ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.[2] Die Risikoerhöhung scheint sich zusammensetzen aus fortgeschrittenem Lebensalter, chronischem Entzündungsgeschehen infolge der HIV-Infektion und Behandlung derselben mittels bestimmter Arzneimittel und Arzneimittelgruppen.[3]

Die Proteaseinhibitoren haben einerseits im Hinblick auf die Senkung der Viruslast die Behandlung HIV-positiver Patienten seit 1996

revolutioniert, andererseits führen sie jedoch als unerwünschte Arzneimittelwirkung eine Lipodystrophie mit im Gepäck.[4] Diese Fettumverteilung weg von Gesicht und Extremitäten hin zum Stammfett an Brust und Bauch wird mit der beobachteten kardiovaskulären Risikoerhöhung in Zusammenhang gebracht.[5] Von den hier zur Diskussion stehenden Substanzen befinden sich Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir und Tipranavir auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Von den 13.596 Patienten in Bayern mit HIV-Medikation im ersten Halbjahr 2020 bekamen 1.768 (13 Prozent) einen Proteaseinhibitor.

Aber auch nukleosidische Reverse Transkriptasehemmer oder die antiretrovirale Therapie (ART) an sich werden als mitursächlich angegeben.[6] Insbesondere der nukleosidische Reverse Transkriptasehemmer Abacavir scheint Myokardinfarkte zu fördern.[7] Kein Zusammenhang ließ sich jedoch bei HIV-Patienten unter Therapie mit Zidovudin, Stavudin, Lamivudin oder Tenofovir finden. Für Teno-

fovir ließ sich eine Assoziation mit einer Herzinsuffizienz analysieren, deren klinische Bedeutung schwer einschätzbar ist.

Zur Primär- und Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit sowie Schlaganfällen wird die Arzneimittelgruppe der Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) vorrangig eingesetzt. In diesem Beitrag soll auf die sich ergebenden Möglichkeiten einer Arzneimittelinteraktion zwischen HIV-Medikamenten und TAH im Kontext der Behandlung atherothrombotischer Komorbiditäten näher eingegangen werden.

### Clopidogrel

Clopidogrel ist ein Prodrug. Infolge nacheinander geschalteter Aktivierungsprozesse wird es im Körper in seinen wirksamen Metaboliten umgewandelt. Der letzte Schritt hin zur Bioaktivierung von Clopidogrel ist die Oxidation in der Leber durch verschiedene Cytochrom P450 Enzyme, die eine große Rolle in der Biotransformation unter anderem von Arzneistoffen spielen. Vorrangig beteiligt sind dabei die Isoenzyme CYP 3A4 [8], aber auch CYP 2C19 [9]. Proteaseinhibitoren, insbesondere Ritonavir, sind bekannt für eine starke CYP 3A4 Hemmung. Ritonavir und Cobicistat werden daher als Booster-Substanzen eingesetzt. Dies bedeutet, dass durch Ritonavir oder auch Cobicistat der inhibitorische Effekt auf CYP 3A4 ausgenutzt wird, um den Wirkspiegel von weiteren Arzneistoffen, die ansonsten über diese Isoenzyme abgebaut würden, anzuheben. Die als erste derart breit eingesetzte und auch heute noch verfügbare Wirkstoffkombination bestand aus Ritonavir mit Lopinavir.

Ritonavir hemmt über CYP 3A4 jedoch auch die Bioaktivierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten. In einer Studie mit zwölf Probanden reduzierte der Einsatz von 100 mg Ritonavir zweimal täglich die Bildung (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC<sub>0-4</sub>)) des aktiven Metaboliten von Clopidogrel um die Hälfte. Infolgedessen sank die Plättchenhemmung, die unter Clopidogrel allein 51 Prozent betrug, auf 31 Prozent in der Kombination.[10] Bei dieser Ritonavir-Dosierung scheint sich der gleichzeitig vorhandene induzierende Effekt von Ritonavir auf ein weiteres Isoenzym, CYP 2C19 [11], in Bezug auf die Entstehung des aktiven Clopidogrel-Metaboliten weniger stark auszuwirken. Die bayerischen Verordnungsdaten im ersten Halbjahr 2020 ergaben, dass von den 13.596 Patienten mit jeglicher HIV-Medikation 165 Patienten Clopidogrel verordnet bekommen haben. 18 Patienten hiervon wiesen zusätzlich einen Proteasehemmer in ihrer Medikation auf. Sieben Clopidogrel-Patienten bekamen Ritonavir, zehn Darunavir und einer Atazanavir. Vier weitere Clopidogrel-Patienten haben zeitgleich ein Kombinationspräparat mit Cobicistat erhalten. Da dieses CYP 3A Enzyme ebenfalls stark hemmt, könnte sich dies entsprechend ungünstig auf die Thrombozytenaggregationshemmung ausgewirkt haben. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Zahl der möglichen Interaktionen erfreulich gering ausfiel.

### Prasugrel

Wie Clopidogrel ist auch Prasugrel ein Prodrug, das eine Bioaktivierung durch Cytochrome in der Leber erfährt. Der aktive Metabolit, der über CYP 3A4 und 2B6 Isoenzyme entsteht [12], hemmt

irreversibel die P2Y<sub>12</sub> Rezeptoren der Thrombozyten und verhindert deren Aggregation. In-vitro hemmt Ritonavir sowohl CYP 3A4 als auch CYP 2B6 und verhindert so die Entstehung des aktiven Metaboliten von Prasugrel.[13] In einer in-vivo-Studie mit zehn Probanden senkte die Gabe von 100 mg Ritonavir die Plasma-Parameter des aktiven Metaboliten von 10 mg Prasugrel, das zwei Stunden später gegeben wurde: Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve innerhalb der ersten sechs Stunden (AUC<sub>0-6h</sub>) wurde um 38,4 Prozent und die Maximalkonzentration (c<sub>max</sub>) um 44,9 Prozent reduziert.[14] Um einen Hinweis darauf zu bekommen, ob sich diese Beeinflussung der Pharmakokinetik von Prasugrel aufgrund von Ritonavir auch in einer veränderten Wirkung auf die Plättchenaggregationshemmung zeigt, untersuchte man gesunde Probanden und HIV-infizierte, mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterter Patienten im Hinblick auf die Plättchenhemmung unter Gabe von 60 mg Prasugrel im Vergleich zu 300 mg Clopidogrel.[15] Bei knapp der Hälfte (44 Prozent) der mit Clopidogrel untersuchten HIV-Patienten war die Plättchenaggregationshemmung unzureichend. Hingegen war bei den Prasugrel-Probanden und auch HIV-Patienten die Aggregation einheitlich gut. Es wird spekuliert, dass dieses Ergebnis auf die stärkere Plättchenhemmende Wirkung von Prasugrel gegenüber Clopidogrel zurückzuführen ist. Aus diesem bisher singulären in-vitro-Befund wird teilweise abgeleitet, dass bei HIV-Patienten, die eine mit Ritonavir oder Cobicistat unterstützte Therapie bekommen, eine Plättchenaggregationshemmung besser mit Prasugrel als mit Clopidogrel durchgeführt wird.[16] In unserem Beobachtungszeitraum des ersten Halbjahres 2020 haben von den

13.596 HIV-Patienten mit antiviraler Therapie 57 Prasugrel bekommen, von denen wiederum 19 einen Proteasehemmer oder Cobicistat erhalten haben.

### Ticagrelor

Die Fachinformation der Ticagrelor-Präparate führt aus, dass die kombinierte Einnahme mit Ritonavir oder Atazanavir als starke CYP 3A4 Inhibitoren kontraindiziert ist. Dementsprechend konnten wir in den bayerischen Arzneimittelverordnungsdaten für das erste Halbjahr 2020 auch nur einen von 1.768 Patienten mit Proteasehemmer finden, der Ticagrelor gleichzeitig bekommen hat. Insgesamt bekamen auch nur elf der 13.596 HIV-Patienten Ticagrelor verschrieben. Die Kontraindikation wird durch die bayerischen Vertragsärzte fast durchgängig beachtet.

Ticagrelor ist anders als die beiden Prodrugs Clopidogrel und Prasugrel ein direkt wirksamer, reversibler und nicht-kompetitiver Antagonist an P2Y<sub>12</sub> Rezeptoren. Sein aktiver Metabolit ist in gleicher Weise und gleich stark wirksam.[17] Ticagrelor ähnelt strukturell Adenosin und es werden Adenosin ähnliche, pleiotrope Effekte wie Blutdrucksenkung und Hemmung der kardialen Erregungsweiterleitung postuliert. Diese könnten neben dem beschriebenen Wirkmechanismus die Reduktion kardiovaskulärer Mortalität und nicht tödlicher Myokardinfarkte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung erklären.[18] Metabolisiert wird Ticagrelor über CYP 3A4 und 3A5. Eine Blockade dieses Abbauwegs würde das Blutungsrisiko stark erhöhen. In einer Versuchsanordnung mit 20 männlichen Probanden erhöhte die Hinzugabe von 100 mg Ritonavir zu

einer Dosis von 180 mg Ticagrelor die AUC des letzteren um das Vierfache und die maximale Plasmakonzentration wurde verdoppelt. Reduzierte man nun die Ticagrelormenge auf ein Mal 45 mg, erreichte die gleichzeitige Verabreichung von 100 mg Ritonavir einen Plasmaspiegelverlauf des Thrombozytenaggregationshemmers wie 180 mg Ticagrelor ohne Ritonavir.[19]

### Acetylsalicylsäure

Die übliche kombinierte Gabe niedrig dosierter Acetylsalicylsäure hingegen ist unproblematisch, da diese nach rascher Deacetylierung über eine Glucuronidierung ausgeschieden wird. Es wird zwar angenommen, dass Ritonavir die Glucuronidierung verstärkt, ein klinisch daraus resultierender Effekt wurde dazu bisher aber nicht berichtet.[20]

### Ticlopidin

Ein Ausweichen auf Ticlopidin, dem ältesten Thienopyridin, verbietet sich in diesem Zusammenhang aus folgenden Gründen: Es ist bekannt für seine schwerwiegenden Blutbildveränderungen mit zum Teil letalen Folgen. Es wird ebenfalls über CYP 3A4 und CYP 2C19 bioaktiviert [21] und damit in seiner Wirkung in Gegenwart von Proteaseinhibitoren beziehungsweise Cobicistat behindert. Es trägt eine enge Zulassung zur Verhinderung von Hirninfarkten nach transitorischen ischämischen Attacken oder ischämischen Schlaganfällen in der Sekundärprophylaxe bei Unverträglichkeit von Acetylsalicylsäure sowie zur Verhinderung von Shuntverschlüssen bei Dialysepatienten.

### Zusammenfassung

Im Ergebnis sind die drei derzeit im Markt vorherrschenden Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor mit Ungewissheiten bei Kombination mit einem Proteasehemmer oder Cobicistat verbunden. Der Einsatz dieser Substanzen ist jedoch vor dem Hintergrund der zu erwartenden Komorbidität noch überschaubar. Eine Kombination mit einem Proteasehemmer findet nur in Einzelfällen statt, in denen es medizinisch erforderlich sein wird. Insgesamt ist der Verordnungsanteil der interaktionsträchtigen Proteasehemmer weiterhin rückläufig.

Eine der kommenden Ausgaben von KVB FORUM widmet sich als Fortsetzung einer ausführlichen Darstellung der möglichen Wechselwirkungen zwischen HIV-Therapeutika und oralen Antikoagulantien zur Prophylaxe und Behandlung thrombembolischer Erkrankungen.

*Dr. rer. nat. Kerstin Behnke (KVB)*

Das Literaturverzeichnis zu diesem Artikel finden Sie unter [www.kvb.de](http://www.kvb.de) in der Rubrik *Service/Mitglieder-Informationen/KVB FORUM/Literaturverzeichnis*.