

HIV UND VORHOFFLIMMERN



Wenn HIV-Patient*innen eine zwingende Indikation für eine orale Antikoagulation aufweisen, kann das die behandelnden Ärzt*innen – abhängig von der eingesetzten antiretroviralen Therapie – vor eine Herausforderung stellen. Wie kann also eine optimale Behandlung ohne Interaktionen gelingen?

Die Prävalenz von nicht-herzklappen-bedingtem Vorhofflimmern bei Patient*innen mit einer Infektion des humanen Immunschwäche Virus (HIV) wird auf zwei bis drei Prozent geschätzt. [1] In Bayern haben im ersten Halbjahr des vergangenen Jahres über 300 Patient*innen der knapp 13.600 HIV-Infizierten mit antiretroviraler Behandlung gleichzeitig ein orales Antikoagulanz verordnet bekommen (2,2 Prozent). HIV-Patient*innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sind jünger und weisen weniger ausgeprägt die typischen Risikofaktoren auf als entsprechende nicht HIV-Infizierte. [1] Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Herzrhythmusstörung scheinen neben dem chronischen Entzündungsgeschehen, der Zahl der CD4-positiven T-Helferzellen, der Virämie als auch der eingesetzten antiretroviralen Therapie (ART) ansonsten dennoch die üblichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vorhofflimmerns zu sein: Alter, Bluthochdruck, kardiale Begleiterkrankung wie koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Alkoholkonsum, Diabetes, Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Schilddrüsenunterfunktion. [2]

Die Entscheidung für oder gegen eine auf Dauer angelegte orale Antikoagulation sollte mangels HIV-spezifischer Risikokalkulatoren anhand des CHA₂DS₂-VASc Scores sowie dem HAS-BLED Score getroffen werden. [3] Allerdings sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Korrelation zwischen steigendem Risiko nach CHA₂DS₂-VASc und thromboembolischen Ereignissen bei HIV-Infizierten bisher nicht nachgewiesen wurde. [4] Die Entscheidung für oder gegen eine antikoagulatorische Dauertherapie bleibt deshalb umso mehr eine individuelle Entscheidung.

Vitamin K Antagonisten bei Patient*innen unter antiretroviraler Therapie

Das vorwiegend in der anglo-amerikanischen Region eingesetzte **Warfarin** – in Bayern wurden im ersten Halbjahr 2020 nur drei HIV-Patient*innen hiermit behandelt – wird nahezu vollständig über **CYP2C9** in der Leber metabolisiert. Eine Untersuchung von HIV-Patient*innen mit Vorhofflimmern, die in einer US-amerikanischen Datenbank erfasst und über vier Jahre beobachtet wurden, ergab keinen Zusammenhang zwischen hohem Risiko nach CHA₂DS₂-VASc

und thromboembolischen Ereignissen sowie ebenfalls keine Abnahme dieser Ereignisse unter Warfarintherapie. [4] Dies kann als Indiz dafür interpretiert werden, dass die gängige Methode der Risikobestimmung das Schlaganfall- und Embolierisiko von HIV-Patient*innen mit Vorhofflimmern nicht befriedigend widerspiegelt. Auch scheint eine antikoagulatorische Therapie bei HIV-Patient*innen mit gängigen Arzneistoffen ein noch offenes Forschungsfeld zu sein. So diskutiert die Fachwelt die oben berichteten Ergebnisse der US-amerikanischen Datenbankanalyse zum Einsatz von Warfarin bei HIV-Patient*innen auch so, dass die zugrunde liegende antiretrovirale Therapie die antikoagulatorische Wirkung von Warfarin stark negativ beeinflusst haben kann. Gleichzeitig war die Güte der INR (international normalized ratio) -Einstellung bei diesen Patient*innen unbekannt. Aus anderen Untersuchungen gibt es Hinweise, dass die INR-Einstellung bei HIV-Patient*innen schlechter gelingt als bei nicht Infizierten. [5]

Beim in Deutschland eingesetzten **Phenprocoumon** – 82 HIV-Patient*innen in Bayern im ersten Halbjahr 2020 – findet der Abbau

in der Leber jeweils hälftig mittels **CYP2C9** und **CYP3A4** statt. In geringerem Maß wird der unveränderte Arzneistoff auch über Leber und Niere ausgeschieden. [6] Die interaktionsträchtigen **Proteaseinhibitoren** zur antiretroviralen Therapie inhibieren bekanntlich CYP3A4, zeigen aber in Bezug auf CYP2C9 eine unterschiedliche Beeinflussung. Atazanavir und Saquinavir hemmen CYP2C9. Darunavir, Lopinavir, Tipranavir und gering auch Ritonavir induzieren dieses Cytochrom Enzym. [7] Fosamprenavir beeinflusst CYP2C9 hingegen nicht. [8]

Bei den **nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern (NNRTI)** verstärkt **Nevirapin** die Metabolisierung über CYP2C9, Etravirin und Efavirenz hingegen schwächt sie ab. [3] Damit ergibt sich für den Arzt als Entscheidungsträger für die Arzneimitteltherapie eine unübersichtliche Gemengelage. Festzuhalten bleibt jedoch, dass alle Vitamin K Antagonisten und Phenprocoumon als häufigster Vertreter in Bayern im Besonderen in ihrer Wirksamkeit dahingehend überprüft und gesteuert werden sollten, dass man den INR bestimmt. Dies gilt über alle begleitenden antiretroviralen Therapien hinweg. Solange der INR zwischen zwei bis drei liegt, wird eine antikoagulatorische Schutzwirkung angenommen. Andernfalls sollte die Phenprocoumon-Dosierung adjustiert werden, ohne dabei die antiretrovirale Therapie zu verändern oder zu gefährden.

Behandlung von HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK)

Seit rund zehn Jahren erlangen die DOAK mehr und mehr Bedeutung in der Regelversorgung, einerseits

zur Prophylaxe und Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie andererseits zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-herzklappen-bedingtem Vorhofflimmern. Bisher sind vier Vertreter dieser Wirkstoffklasse in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt worden: der Thrombin/Faktor IIa Hemmer Dabigatran und die Faktor Xa Hemmer Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban.

Dabigatran wird zu zirka 80 Prozent renal mittels glomerulärer Filtration eliminiert [9] und bedarf nach individueller Abwägung einer Dosisreduktion bei Patient*innen mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Vor und während der Behandlung mit diesem Antikoagulant ist die Nierenfunktion zu bestimmen. Unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 30 mg pro Minute pro Körperoberfläche (bestimmt nach Cockcroft-Gault) darf Dabigatran keinen Einsatz mehr finden. [10] Zusätzlich ist Dabigatran Substrat des P-Glykoproteins (P-gp), das als Effluxtransporter in den Darmepithelzellen Arzneistoffe zurück ins Darmlumen transportiert. Deshalb ist bei kombinierter Gabe mit einem starken P-gp-Hemmer wie Verapamil ebenfalls eine Dosisreduktion unter engmaschiger Kontrolle empfohlen. So wurde beschrieben, dass Cobicistat als ebenfalls starker Inhibitor von P-gp zu einer Zunahme der Absorption um 130 Prozent führte. [8] Aus diesem Befund wird geschlussfolgert, dass ein mit Cobicistat geboostertes antiretrovirales Therapieregimen bei einer Antikoagulation mit Dabigatran vermieden werden sollte. Auch die Kombination mit Ritonavir beziehungsweise Ritonavir-Kombinationen wird laut Fachinformation aufgrund ungewisser Auswirkung von Ritonavir auf P-gp nicht empfohlen. Allerdings kam eine Inter-

aktionsstudie an gesunden Probanden zu dem Ergebnis, dass die kombinierte Gabe von Dabigatran mit Ritonavir vertretbar ist, die Gabe von Dabigatran mit Cobicistat hingegen allenfalls unter reduzierter Dabigatran-Dosis und klinischem Monitoring möglich sei. [8] Im ersten Halbjahr 2020 bekamen in Bayern zwei Patient*innen Ritonavir und drei Patient*innen Darunavir zeitgleich zu Dabigatran verordnet. Insgesamt bekamen von allen ART-Patient*innen in diesem Zeitraum 21 Dabigatran zusätzlich verschrieben.

Bei einer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin Clearance 30-50 mg/min) muss der Einsatz der reduzierten Dosis von zweimal täglich 110 mg erwogen werden. Da unter anderem der sehr häufig eingesetzte antivirale nukleosidische Reversetranskriptase Hemmer **Tenofoviridisoproxil (TDF)** nierentoxisch wirken kann und demgemäß unter regelmäßiger Nierenfunktionskontrolle über die Zeit bei dessen Einsatz die Kreatinin Clearance sinken kann, ist diesem Umstand bei gleichzeitigem Einsatz von Dabigatran und TDF besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Bei den **Faktor Xa Inhibitoren** wird Edoxaban zu 40 Prozent [11], Rivaroxaban zu 36 Prozent [12] und Apixaban zu 25 Prozent [13] renal eliminiert. Alle drei sind wie Dabigatran Substrate von P-gp. Zusätzlich über CYP3A4 oxidativ abgebaut werden zu 30 Prozent Rivaroxaban, zu 15 Prozent Apixaban und zu unter vier Prozent Edoxaban. [14]

Die gleichzeitige Gabe von Proteasehemmern und **Rivaroxaban** oder Apixaban wird wegen der starken Hemmung des Abbaus dieser beiden DOAK über CYP3A4 durch die

Proteasehemmer als kritisch bewertet. Da Ritonavir zusätzlich P-gp stark hemmen kann, empfiehlt die Fachinformation von Rivaroxaban-Präparaten keine gleichzeitige Anwendung mit Proteaseinhibitoren. In einer Probandeninteraktionsstudie sank bei gleichzeitiger Einnahme von Rivaroxaban und Ritonavir die metabolische Elimination über die Leber um die Hälfte. Die renale Elimination von Rivaroxaban mittels aktiver Sekretion über P-gp sank um über 80 Prozent. Eine entsprechende Erhöhung für schwerwiegende Blutungen wird daraus geschlossen. [15] Der Fall eines HIV-Patienten mit Ritonavir-geboosterter Darunavir-Medikation, der unter einer Thromboseprophylaxe mit 10 mg Rivaroxaban täglich infolge einer Operation einen doppelt so hohen Blutplasmaspiegel des Faktor Xa Hemmers aufwies und unter Beibehaltung der Dosis eine Magen-Darm-Blutung erlitt, wurde beschrieben. [16] Ein weiterer Fall mit ebenfalls Ritonavir und Darunavir-HIV-Behandlung sowie einer Einmalgabe von 10 mg Rivaroxaban zur Thromboseprophylaxe nach Hüftgelenksoperation und darauffolgender massiver Einblutung wurde berichtet. [17] Die zur Behandlung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern eingesetzte höhere Dosis von Rivaroxaban von in der Regel 20 mg dürfte insofern noch problematischer sein. Von den insgesamt 88 HIV-Patient*innen mit Rivaroxaban-Verordnung im ersten Halbjahr 2020 in Bayern bekam ein Patient Ritonavir und einer Darunavir.

Eine entsprechend schwerwiegende Interaktion wurde zwischen Rivaroxaban und Cobicistat aufgrund der zweifachen starken Hemmwirkung auf CYP3A4 sowie P-gp beschrieben [18], weswegen eine kombinierte Anwendung vermieden werden sollte. Im ersten

Halbjahr 2020 wurde in Bayern fünf Patient*innen gleichzeitig Cobicistat zum Boostern von Elvitegravir und zeitgleich Rivaroxaban verordnet.

Für den Faktor Xa Inhibitor Apixaban ist ein ähnliches Interaktionspotenzial wie bei Rivaroxaban zu erwarten, womöglich mit etwas geringerer Ausprägung. Auch die Fachinformation rät von der gleichzeitigen Gabe von starken Inhibitoren von CYP3A4 sowie P-gp wie Ritonavir ab. [13] Edoxaban ähnelt in seiner Pharmakokinetik eher Dabigatran, sodass man sich an den dort gemachten Empfehlungen anlehnen mag, solange keine konkreten Daten hierzu veröffentlicht werden. Laut Fachinformation wurde die gleichzeitige Gabe von Edoxaban mit HIV-Proteaseinhibitoren nicht untersucht. [11] Von den HIV-Patient*innen mit ART im ersten Halbjahr 2020 haben 95 Patient*innen Apixaban (fünf gleichzeitig einen Proteasehemmer und fünf Cobicistat) und 32 Edoxaban (neun Patient*innen mit Proteaseinhibitor und einer mit Cobicistat) bekommen.

Unter den **NNRTI** ist **Nevirapin** ein starker Enzyminduktor von CYP3A4. Etravirin und Efavirenz induzieren CYP3A4 moderat. Durch die Enzyminduktion könnte die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban und Apixaban, theoretisch auch Edoxaban verringert sein. So entwickelte eine HIV-Patientin mit 400 mg Nevirapin täglich, die infolge einer Kniegelenkersatzoperation 10 mg Rivaroxaban täglich zur Thromboseprophylaxe bekam, dennoch eine tiefe Beinvenenthrombose. [19] Die Thrombose wurde erfolgreich mit niedermolekularem Heparin und anschließender Warfarin-Prophylaxe behandelt. Die Autoren erwähnen, dass auch Dabigatran eine Alterna-

tive hätte sein können, da Nevirapin P-gp nicht beeinflusst. Im ersten Halbjahr 2020 wurden in Bayern von 553 Nevirapin-Patient*innen zehn mit Phenprocoumon und 13 mit einem DOAK versorgt. Hierbei bekamen zwei Patient*innen Dabigatran, fünf Rivaroxaban und je drei Apixaban beziehungsweise Edoxaban.

Efavirenz beeinflusst P-gp nicht, aber Etravirin und Rilpivirin hemmen den Transporter schwach. [3] Im Fall von Etravirin könnte dies den Effekt auf CYP3A4 ausgleichen. Entsprechende Untersuchungen liegen jedoch nicht vor.

Für **nukleosidische Reversetranskriptase Hemmer (NRTI)**, **Integrase Strang Transfer Inhibitoren (INSTI)** sowie **den CCR5 Hemmer Maraviroc** [20] sind keine Interaktionen bekannt. NRTI sind keine Induktoren, Inhibitoren oder Substrate von Cytochrom Isoenzymen. Sie werden vorwiegend renal eliminiert. [8] Unter den INSTI sind Bictegravir und Dolutegravir Substrate von CYP3A4. Raltegravir wird weder über CYP2C9 noch CYP3A4 abgebaut. Elvitegravir hemmt CYP3A4 und könnte die Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban anheben. [7] Dies umso mehr als es häufig mit Cobicistat in einem Kombinationspräparat eingesetzt wird. Je fünf Patient*innen bekamen diese Faktor Xa Hemmer im ersten Halbjahr 2020 kombiniert mit Elvitegravir und Cobicistat. Maraviroc ist zwar Substrat von CYP3A4, verstärkt oder hemmt dieses aber nicht.

Fazit

HIV-Patient*innen mit zwingender Indikation für eine orale Antikoagulation können in Abhängigkeit von ihrer ART für den Behandler



Welche Kombination von Arzneimitteln bietet HIV-Patient*innen bei einer antikoagulatorischen Behandlung die sicherste Option?

eine Herausforderung darstellen. Sofern die ART die chronische Infektion stabilisiert hat, wird man nur ungern hieran rütteln. In diesen Fällen bieten sich klassische Vitamin K Antagonisten an, deren Handhabung auch die Einsatzbereitschaft der Patient*innen erfordert. Alternativ können bei Nierengesunden oder Patient*innen mit mäßiger Nierenfunktions Einschränkung Dabigatran beziehungsweise Edoxaban eine Alternative darstellen. Die Datenlage hierzu ist allerdings insgesamt nicht befriedigend. Die Kombination aus zwei NRTI mit einem INSTI, wie von internationalen Leitlinien zum Beginn einer ART ohnehin empfohlen [21], scheint für die antikoagulatorische Behandlung aufgrund der geringen zu erwartenden Arzneimittelinteraktionen die sicherste Option.

Dr. rer. nat. Kerstin Behnke (KVB)

Die Wirkstoffgruppe „Antikoagulantien“ sowie „HIV-Therapeutika“ sind Ziele der Wirkstoffvereinbarung. Die quartalsweise Trendmeldung finden Sie im Mitgliederportal „Meine KVB“.

- [1] Sardana M et al. JACC 2019, 74 (11): 1512-1517.
- [2] Hsu et al., J Am Coll Cardiol 2013, 61 (22): 2288-95; Sanders J. M. et al., PLoS one 2018, 13:1-11, e0194754.
- [3] Vizcarra P. et al., CJC open 2019, 1 (5): 245-255.
- [4] Chau K. H.-Y. et al., J Acquir Immune Defic Syndr 2017, 76: 90-97.
- [5] Manji I. et al., J Thromb Haemost 2011, 9 (11): 2215-2220.
- [6] Ufer M., Clin Pharmacokinet 2005, 44 (12): 1227-1246.
- [7] Pastori D. et al., Br J Clin Pharmacol 2019, 85 (3): 508-513.
- [8] Rathbun R. C./Liedtke M. D., Pharmaceutics 2011, 3: 745-81.
- [9] Kumar P. et al. Antimicrob Agent Chemother 2017 (61 (11): e01201-17.
- [10] <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013108>
- [11] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf
- [12] <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013452>
- [13] <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014392>
- [14] Wittkowsky A.K., Pharmacotherapy 2011, 31 (12): 1175-1191.
- [15] Mueck W., Kubitza D., Becka M., Br J Clin Pharmacol 2013, 76 (3): 455-466.
- [16] Lakatos B. et al., Swiss Med Weekly 2014, 144: w13906.
- [17] Corallo C. E. et al., Drug Saf Case Rep 2015, 2 (1): 11.
- [18] Yoong D., Ann Pharmacother 2017, 51 (8): 713-14.
- [19] Bates D. et al., Can J Hosp Pharm 2013, 66 (2): 125-129.
- [20] <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021638>
- [21] https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_german.pdf; <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>