

KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

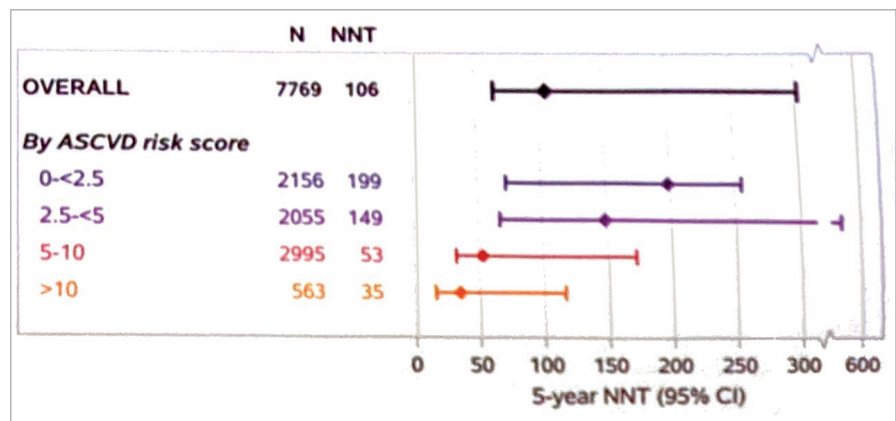
Primärprävention mit Statinen bei HIV

Herz-Kreislauf-Erkrankungen rücken auch bei Menschen mit HIV immer mehr in den Fokus. Risikomonitoring und Primärprävention sind obligat. Nun gibt es erste konkrete Empfehlungen aus Europa und den USA zum Einsatz von Statinen zur Primärprävention.

Im Vergleich zu Menschen ohne HIV haben Menschen mit HIV ein zweimal höheres Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen und bei der Diagnose einer solchen Erkrankung sind sie im Schnitt 10 Jahre jünger. Viele Faktoren tragen dazu bei, so eine höhere Prävalenz von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen und Adipositas, eine unzureichende immunologische Erholung trotz ART, toxische Effekte bestimmter antiretroviraler Substanzen sowie die kontinuierliche Entzündungsreaktion. Neben der Anpassung des Lebensstils werden heute zur Primärprävention in der Regel Statine empfohlen. Der positive Effekt auch bei Menschen mit HIV wurde durch die Studie REPRIEVE gut belegt.

EVIDENZ

In der Studie REPRIEVE wurde der Nutzen einer kardiovaskulären Primärprävention mit einem Statin bei Personen mit HIV belegt. An der Studie nahmen 7.800 Menschen mit HIV auf einer stabilen ART im Alter zwischen 40 und 75 Jahren und einem geringen bis mäßigen kardiovaskulärem Risiko von durchschnittlich 4,5% und einem LDL-Spiegel von 107 mg/ml teil. Pitavastatin 4 mg/d reduzierte im Vergleich zu Placebo die Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) um 40%. Alle Subgruppen profitierten. Der präventive Effekt korrelierte – ebenso wie bei Personen ohne HIV – mit dem Risiko. Je höher



Tab. 1 Studie REPRIEVE. Number needed to treat (NNT) um ein Ereignis zu verhindern

das Risiko, umso größer der Effekt. Bei einem Risiko >10% müssen nur 35 Personen behandelt werden, um ein MACE-Ereignis zu verhindern. Bei einem Risiko 2,5 bis <5% sind es dagegen 149, bei einem Risiko <2,5% 199 Personen (Tab. 1). Pitavastatin wurde gut vertragen, wobei Muskelprobleme (Grad 3 und höher) unter dem Statin etwas häufiger (2,4% vs 1,5%) waren ebenso ein neuer Diabetes mellitus (6% vs 4,7%).

RISIKO BERECHNEN

Vor Einleitung einer Primärprävention zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, sollte dies zunächst berechnet und dokumentiert werden – auch wenn einige Fachgesellschaften empfehlen, jede über 40jährige Person mit HIV mit einem Statin zu behandeln. Die Risikokalkulation ist in jedem Fall sinnvoll, da hierbei weitere Erkrankungen und Interventionsmöglichkeiten erfasst werden, das Risiko (und damit der potentielle Nutzen des Sta-

tins) quantifiziert werden kann und ggf. zusätzliche individuelle Risikofaktoren (z.B. Kokaingebrauch, frühe ischämische Erkrankungen in der Familie, Lipoprotein A o.ä.) berücksichtigt werden können.

Zur Risikoberechnung stehen verschiedene Rechner/Algorithmen zur Verfügung. In den USA wird meist der ASCVD-Score benutzt. Die EACS empfiehlt den SCORE-Algorithmus der ESC (European Society of Cardiology) und zwar SCORE2 für 40-69Jährige und SCORE2-OP für über 70jährige ohne Diabetes, Nierenerkrankung oder familiäre Hypercholesterinämie (Tab. 2). Der Rechner ist online auf der Webseite der ESC verfügbar (www.escardio.org).

Die Konkordanz der verschiedenen Risikorechner schwankte in einer Vergleichsstudie erheblich zwischen 19% und 85%. Die meisten neueren Score-Rechner wurden in Studien an über 60jährigen Menschen aus Industrienationen validiert. Dennoch kann die Ri-

SCORE2 and SCORE2-OP Cardiovascular disease risk estimation stratified by age*			
CV risk estimation	< 50y	50 - 69y	> 70y
Low / moderate	< 2.5%	< 5%	< 7.5%
High	2.5 - < 7.5%	5 - < 10%	7.5 - < 15%
Very high	≥ 7.5%	≥ 10%	≥ 15%

Tab. 2 ESC-SCORE2 und -SCORE2-OP Risikostratifizierung nach Alter

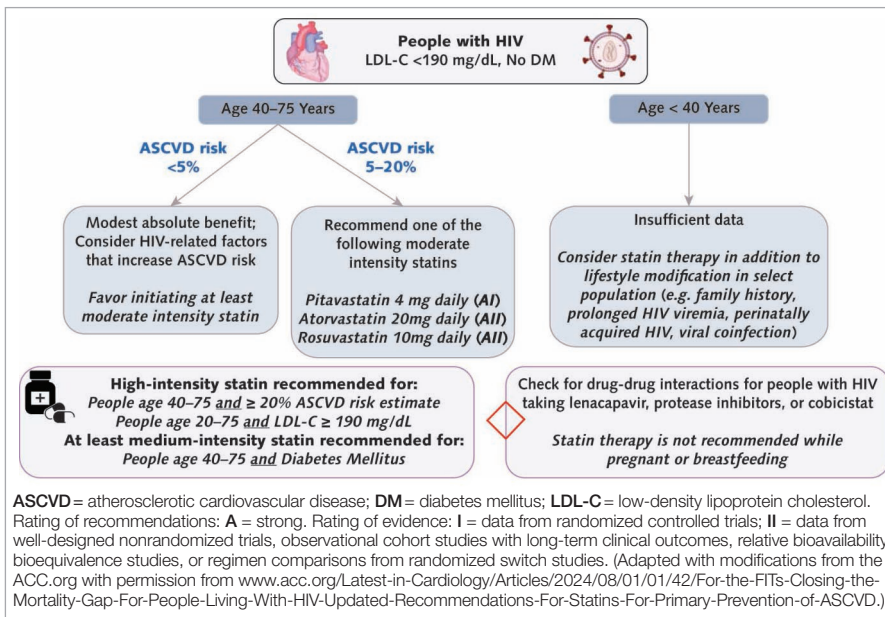


Abb. 1 Amerikanischer Algorithmus zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei HIV

sikokalkulation auf alle Personen mit HIV über 40 Jahre übertragen werden, da in REPRIEVE Personen aus vielen Kontinenten und Ethnien in dieser Altersklasse teilgenommen hatten.

Gemeinsam ist allen Rechner, dass sie die spezifischen Risikofaktoren von Menschen mit HIV wie die antiretrovirale Therapie oder die systemische Inflammation nicht berücksichtigen

INDIKATIONEN

Das amerikanische Leitlinien Panel empfiehlt, bei Menschen mit HIV über 40 Jahren bei einem 10-Jahres-Risiko von 5% oder höher eine Statin-Prävention einzuleiten (Abb. 1). Die EACS gibt die gleiche Empfehlung (Tab. 3). Die europäischen Kardiologen (ESC) und die britische HIV-Gesellschaft (BHIVA) gehen weiter und empfehlen für alle über 40-Jährigen mit HIV ein Statin unabhängig vom kardiovaskulären Risiko und LDL-Cholesterin.

Bei einem Risiko <5% ist der Nutzen eines Statins vergleichsweise gering. Daher kann/sollte nach Nutzen-Risiko-Abwägung ein Statin mit einem eher gering lipidsenkenden Effekt in niedriger Dosierung eingesetzt werden. Jüngere Personen unter 40 Jahre waren in der REPRIEVE-Studie nicht vertreten, d.h. es liegen keine Daten zu dieser Altersgruppe bei Menschen mit HIV vor. Im Analogieschluss zu den allgemeinen Empfehlungen sollte – neben Empfehlungen zur Anpassung des Lebensstils – eine primärpräventive Statintherapie erwogen werden bei einem hohen LDL-Spiegel (>190 mg/dl) und/oder frühen kardiovas-

Level of CVD risk	People at very high risk of CVD: People with established ASCVD OR diabetes with target organ damage OR severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73m ²) OR SCORE2 ≥10% or >7.5% if under 50 years (see Table 1)	People at high risk of CVD: People with SCORE2 ≥5% to <10% or ≥ 2.5% if under 50 years (see Table 1)	People at low to moderate risk of CVD: People with SCORE 2 <5%
	Age ≥ 40 years		
	Recommend high-intensity statin therapy: Atorvastatin 40mg or 80mg OD Rosuvastatin 20mg or 40mg OD With LDLc target goal <55 mg/dL (1.4 mmol/L) and 50% decrease from baseline LDLc values	Recommend moderate or high-intensity statin therapy depending on CVD risk category: High-intensity statin**: Atorvastatin 40mg or 80mg OD Rosuvastatin 20mg or 40mg OD Moderate-intensity statin***: Pitavastatin 4mg OD Atorvastatin 20mg OD Rosuvastatin 10mg OD With LDLc target goal <70mg/dL (1.8 mmol/L) and 50% decrease from baseline LDLc	Consider moderate-intensity statin therapy: Pitavastatin 4mg OD Atorvastatin 20mg OD Rosuvastatin 10mg OD Shared medical decision between healthcare professional and the person under care

Tab. 3 EACS Algorithmus zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Menschen mit HIV

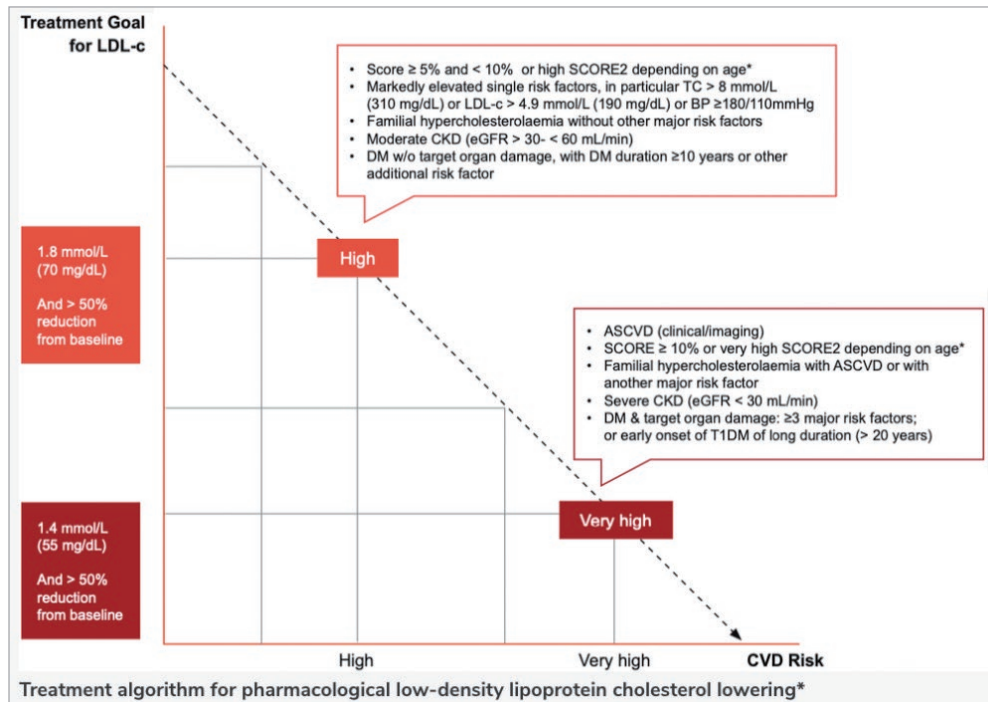


Abb. 2 Zielwerte für LDL-Cholesterin in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko

Variable	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
Estimated LDL-C lowering	$\geq 50\%$	30% to 49%	539
Statins	Atorvastatin, 40-80 mg [†] Rosuvastatin, 20-40 mg [†]	Pitavastatin, 14 mg (AI) [†] Atorvastatin, 10-20 mg (AII) ^{††} Rosuvastatin, 5-10 mg (AII) ^{††} Fluvastatin XL, 80 mg Fluvastatin, 40 mg twice daily Lovastatin, 40-80 mg [§] Pravastatin, 40-80 mg Simvastatin, 20-40 mg [§]	Fluvastatin, 20-40 mg Lovastatin, 20 mg [§] Pravastatin, 10-20 mg Simvastatin, 10 mg [§]

LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol. Rating of recommendations: A = strong. Rating of evidence: I = data from randomized controlled trials; II = data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies.

* Modified from <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/adult-adolescent-arv-statin-therapy-2024-02-27.pdf>. Data from references 28 and 29.

[†] Atorvastatin and rosuvastatin have drug-drug interactions with ritonavir- and cobicistat-boosted antiretroviral medications; see Table 4.

^{††} These statins are included in the Panel's recommendations.

[§] Simvastatin and lovastatin are contraindicated with ritonavir- and cobicistat-boosted antiretroviral medications

Tab. 4 Intensität der Lipidsenkung verschiedener Statine

kulären Ereignissen in der Familie. Möglicherweise spielt auch das Ausmaß des Immundefekts und die Dauer der HIV-Infektion als Risikofaktoren eine Rolle, deshalb könnten insbesondere Personen mit einer langjährigen HIV-Infektion, z.B. perinatal Infizierte, von einem Statin profitieren. Studien zu diesen Fragestellungen laufen bereits.

LDL-ZIELWERT

Der Zielwert für LDL-Cholesterin bei Statintherapie zur kardiovaskulären Primärprävention ist im Lauf der Jahre immer weiter gesunken. Heute gilt das Motto: je höher das Risiko, umso niedriger, umso besser, wobei stets auf die Nutzen-Risiko-Relation zu achten ist. Die amerikanischen Leitlinien nennen keinen konkreten Zielwert für LDL-

Cholesterin bzw. verweisen auf die Leitlinien für Personen ohne HIV. Die EACS nennt als Ziel bei einem SCORE2 von $>5\%$ bis 10% ($>2,5\%$ für <50 Jährige) ein LDL-Cholesterin von <70 mg/dl ($<1,8$ mmol/l) und eine Reduktion $>50\%$, bei einem SCORE2 $>10\%$ ($>7,5\%$ für <50 Jährige) einen LDL-Cholesterin von <55 mg/dl ($1,4$ mmol/l) und eine Reduktion $>50\%$ (Abb. 2).

Blutabnahme nüchtern oder nicht?

Für die Messung des LDL-Cholesterins ist Nüchternheit nicht zwingend erforderlich. Die Nahrungsaufnahme hat keinen relevanten Einfluss auf den LDL-Wert. Sollen auch Nüchternblut-zucker und Triglyceride mitbestimmt werden, empfiehlt sich die Blutentnahme morgens im nüchternen Zustand.

WELCHES STATIN?

Statine werden entsprechend ihrer LDL-cholesterinsenkenden Potenz in verschiedene Gruppen eingeteilt, wobei der zusätzliche Effekt einer Dosissteigerung langsam abnimmt (Tab. 4). Eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 39 mg/dl (1 mmol/l) entspricht in etwa einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um mehr als 20% und einer Reduktion der Gesamtmortalität um 10% . Die amerikanischen wie europäischen Leitlinien empfehlen bei einem Risiko $>5\%$ ein „moderat-intensiv“ wirksames Statin. Bei der Auswahl sind Wechselwirkungen mit der ART und anderen Medikamenten zu beachten. Integrasehemmer der zweiten Generation und NRTI interagieren nicht mit Statinen. Ritonavir- bzw. Cobicistat-geboosterte Regime haben Wechsel-

Panel-Recommended Statins and Doses; ARV Drugs	Recommendations
Pitavastatin, 4 mg once daily	
INSTI: BIC, CAB, DTG, RAL NNRTI: DOR, EFV, ETR, RPV NRTI: 3TC, ABC, FTC, TAF, TDF PI/r: ATV/r, DRV/r Other: LEN, MVC	No dosage adjustment.
INSTI: EVG/c PI/c: ATV/c, DRV/c Other: FTR	No data; use standard dose and monitor for AEs.
Atorvastatin, 20 mg once daily	
INSTI: BIC, CAB, DTG, RAL NNRTI: DOR, RPV NRTI: 3TC, ABC, FTC, TAF, TDF Other: LEN, MVC	No dosage adjustment.
INSTI: EVG/c PI: DRV/c, DRV/r	Increase atorvastatin concentrations observed. Do not exceed 20 mg/d [†] ; monitor for AEs.
NNRTI: EFV, ETR	Decrease atorvastatin concentrations observed.
PI: ATV/c	Do not coadminister.
PI: ATV, ATV/r	Increase atorvastatin concentrations observed or possible. Monitor for AEs.
Rosuvastatin, 10 mg once daily	
INSTI: BIC, CAB, DTG, RAL NNRTI: DOR, EFV, ETR, RPV NRTI: 3TC, ABC, FTC, TAF, TDF Other: LEN, MVC	No dosage adjustment.
INSTI: EVG/c PI/c: DRV/r Other: FTR	Increase rosuvastatin concentrations observed. Monitor for AEs.
PI: DRV/c	Increase rosuvastatin concentrations observed. Do not exceed 20 mg/d [†] ; monitor for AEs.
PI: ATV, ATV/r, ATV/c	Increase rosuvastatin concentrations observed or expected. Do not exceed 10 mg/d [†] ; monitor for AEs.

3TC = lamivudine; ABC = abacavir; AE = adverse effect; ARV = antiretroviral; **ARV Guidelines Panel** = U.S. Department of Health and Human Services Panel for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV; **ASCVD** = atherosclerotic cardiovascular disease; **ATV** = atazanavir; **ATV/c** = ATV-cobicistat; **ATV/r** = ATV-ritonavir; **BIC** = bictegravir; **CAB** = cabotegravir; **DOR** = doravirine; **DRV/c** = darunavir-cobicistat; **DRV/r** = DRV-ritonavir; **DTG** = dolutegravir; **EFV** = efavirenz; **ETR** = etravirine; **EVG/c** = elvitegravir-cobicistat; **FTC** = emtricitabine; **FTR** = fostemsavir; **INSTI** = integrase strand transfer inhibitor; **LEN** = lenacapavir; **MVC** = maraviroc; **NNRTI** = nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; **NRTI** = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; **PI** = protease inhibitor; **PI/c** = cobicistat-boosted PI; **PI/r** = ritonavir-boosted PI; **RAL** = raltegravir; **RPV** = rilpivirine; **TAF** = tenofovir alafenamide; **TDF** = tenofovir disoproxil fumarate.

* Modified from <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/adult-adolescent-arv-statin-therapy-2024-02-27.pdf>. This table includes recommendations for pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin when used with various ARV drugs based on potential drug-drug interactions.

† Based on recommendations from the U.S. Food and Drug Administration product label.

Tab. 5 **Empfehlungen zu Wechselwirkungen von ART und Statinen**

wirkungen mit der ART, Simvastatin und Lovastatin sind hier kontraindiziert. Pitavastatin ist in Europa nicht verfügbar. Rosuvastatin hat ein geringes Interaktionspotential (Tab. 5).

NEBENWIRKUNGEN

Statine werden in der Regel gut vertragen. Am häufigsten sind Muskel-

beschwerden, die Häufigkeit wird in der Literatur mit 5-25% angegeben. Selten kommt es zu meist transienten Erhöhungen der Leberenzyme. Bei Nebenwirkungen eines Statins empfiehlt sich der Wechsel auf ein anderes Statin, das dann meist gut vertragen wird. Alternativen sind Bempedoin-säure mit/ohne Ezetimib sowie PSK9-

Hemmer. In REPRIEVE war das Risiko eines Diabetes mellitus unter Pitavastatin leicht erhöht, betroffen waren insbesondere Personen mit prädisponierenden Risikofaktoren. Inwieweit dieser Effekt auf andere Statine übertragbar ist, ist unklar.

Dr. Ramona Pauli, München

Craig Beavers, Alice K. Pau, David Glidden, et al. Statin Therapy as Primary Prevention for Persons With HIV: A Synopsis of Recommendations From the U.S. Department of Health and Human Services Antiretroviral Treatment Guidelines Panel. *Ann Intern Med*. 2025;178:847-857. [Epub 27 May 2025]. doi:10.7326/ANNALS-24-03564

Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al; REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med*. 2023;389:687-699. [PMID: 37486775] doi: 10.1056/NEJMoa2304146

Grinspoon SK, Ribaudo HJ, Douglas PS. Trial update of pitavastatin to prevent cardiovascular events in HIV infection. *N Engl J Med*. 2024;390:1626-1628. [PMID: 38692296] doi: 10.1056/NEJMc2400870

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-e1143. [PMID: 30586774] doi: 10.1161/CIR.0000000000000625

Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, et al. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS*. 2016;30:2195-2203. [PMID: 27203715] doi: 10.1097/QAD.0000000000001167

Crossref

PubMed

Google Scholar

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681. [PMID: 21067804] doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

Alagaratnam, Jasmini et al. Statin use in HIV: European AIDS Clinical Society guidance for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Lancet HIV*, Volume 12, Issue 5, e382 - e392. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(25\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(25)00047-5)

Mancini GB, Ryomoto A, Yeoh E, et al. Recommendations for statin management in primary prevention: disparities among international risk scores. *Eur Heart J*. 2024;45:117-128. [PMID: 37638490] doi: 10.1093/eurheartj/ehad539

ESC (European Society of Cardiology) Risikorechner SCORE <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>