



HIV, cART und Inflammation im Kontext der Gefäßerkrankung

Nils von Hentig

Generell ist bekannt, dass bei einer unbehandelten HIV-Infektion verschiedene Entzündungsparameter erhöht sein können oder sind. Verschiedene Studien haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass Patienten mit HIV-Infektion Anzeichen einer chronischen arteriellen Entzündung zeigen, welche das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in der Folge deutlich erhöhen, die Mortalität ansteigen lässt und der Alterung der Gefäße Vorschub leistet.¹⁻¹⁷

In der Vergangenheit wurden Proteaseinhibitoren und der NRTI Abacavir als Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen und/oder kardiovaskuläre Ereignisse für Patienten identifiziert, die eine cART einnahmen. Auch nach der statistischen Bereinigung für weitere Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie, Alter, männliches Geschlecht, blieb ein erhöhtes Risiko bestehen.¹⁸

In der START-Studie wurden insgesamt 4684 erwachsene HIV+ Patienten mit CD4-Zellzahl >500/μL im Hinblick auf einen verzögerten (n= 2359) vs. einem sofortigen Beginn der ART (n= 2325) auf verschiedene Biomarker für Entzündung und Gerinnung und deren Auswirkung auf das Vorkommen von AIDS-definierenden Ereignissen mit der Ausnahme einer Oesophagus-Candidiasis und von Herpes simplex-Infektionen sowie auf nicht AIDS-definierende Erkrankungen (Endpunkte: Kardiovaskuläre Ereignisse, chronische terminale Niereninsuffizienz, dekompensierte Leberzirrhose, nicht AIDS-definierende Malignome, Tod aus jeglicher Ursache) hin untersucht. Die Ergebnisse zeigten laut der Einschätzung der Autoren einen klaren Zusammenhang zwischen o.g. Ereignissen und den erhöhten Biomarkern D-Dimer und IL-6 über alle CD4-Zellzahlen hinweg.^{19, 20}

Die D:A:D-Studiengruppe präsentierte ebenfalls 2017 Daten zum kardiovaskulären Risiko bei Einnahme „neuerer“

Proteaseinhibitoren im Zeitraum 2009 bis 2016. Patientendaten wurden auf einen gepoolten Endpunkt kardiovaskulärer Ereignisse (CVEs) bestehend aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzstillstand oder invasive kardiale Eingriffe evaluiert. Die Studiengruppe kommt zu dem Schluss, dass auch nach Adjustierung der Daten auf Kofaktoren wie Alter, Geschlecht, Ethnie, Rauchen, Cholesterinerhöhung u.a. das 5-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei Einnahme von Darunavir/Ritonavir (DRV/r) statistisch signifikant um 59 % höher (95 % KI 1.33-1.91) ist, während dieses bei Atazanavir-Einnahme nicht der Fall ist (Risikoerhöhung um 3 %, CI 95 % 0.90-1.18).^{18, 21} Hier ist anzumerken, dass in der D:A:D-Auswertung nicht zwischen einer einmal (800/100 mg QD) oder einer zweimal täglichen Gabe von DRV/r (600/100 mg BID) unterschieden wurde. In einer gepoolten Analyse Janssen-gesponserter klinischer Studien unterschieden sich die Ereignisraten pro 1000 Patientenjahre (PJ) für DRV/r QD (0.71 (95 % KI 0.16-3.05); n = 1326) und für DRV/r BID (9.21 (95 % KI 4.94-16.04); n = 3058).⁶⁵ Zeitgleich untersuchten Andujar und Kollegen weiterhin den Einfluss von Abacavir auf das CVE-Risiko und erforschten einen neuen möglichen Weg hin zur verstärkten Thrombinformierung via ATP-P2X7.²² Diese Daten bestätigen die bereits früher gemachten Aussagen aus der D:A:D-Studie.²³ Hinzu kommt der mögliche Einfluss von HIV-Proteaseinhibitoren auf die Thrombozytenfunktion, die Kann, Owasil et al. in den Jahren 2012-2018 untersucht haben.²⁴ Dasselbe gilt für Patienten in der Insight-SMART Studie,^{25, 26} speziell wenn Abacavir eingenommen wurde.^{27, 28}

Die Ergebnisse ließen die Vermutung zu, dass eine chronische Entzündung der Gefäße nicht nur auf endothelialer Seite, wie weithin anerkannt, sondern auch auf zellulärer Seite, Thrombozyten-vermittelt, stattfindet. Da jedoch auch

HIV-infizierte, therapienaive Patienten eine erhöhte Thrombozytenaktivierung zeigen, ist es schwierig zwischen den HIV- bzw. Therapie-induzierten Effekten zu unterscheiden.

HIV Infektion und chronische Inflammation

Zunächst triggert die HIV-Infektion selbst eine Thrombozytopenie.⁵ Zirkulierende Immunkomplexe in HIV-infizierten Patienten inklusive Antikörper gegen Glycoprotein IIb/IIIa zeigen das Ausmaß der Thrombozytopenie. Das eigentliche Problem im Verlauf ist jedoch ein anderes: Die Aktivierung der vorhandenen Thrombozyten.

Die mögliche Bedeutung der Thrombozyten (Blutplättchen) für den Entzündungsprozess wird zunehmend beachtet. Ein Bestandteil α -Granulamembran CD62P (oder P-Selectin) wird auf der Thrombozytenoberfläche bei einer Aktivierung präsentiert. Kollagen ist hierbei der Stimulus, freigesetzt aus der subendothelialen Matrix. CD62P interagiert dann mit verschiedenen Partnern, wie z.B. Monozyten oder neutrophilen Granulozyten und deren Liganden P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1).²⁹⁻³¹ In der Folge entstehen Plättchen-Leukozyten-Aggregate (PLA) und eine Hochregulation vom MAC-1 endothelial cell ligand (CD11b/CD18) mit letztlich einer Interaktion dieser verschiedenen Partner im Entzündungsprozess. Die Formierung von PLA triggert zusätzlich wiederum die Entwicklung von entzündlichen Läsionen am Gefäßendothel und damit die chronische Progression von Atherosklerose.^{3,4} Die Thrombozytenaktivierung selbst mit erhöhter CD62P Expression führt dann auch zur Degranulation verschiedener Chemokine wie RANTES (etc.).^{6,32} Zusätzlich wurde die Aktivierung verschiedener Thrombozyten-unabhängiger Entzündungsmarker, wie z.B. D-Dimer, sCRP im Zusammenhang mit dem Auftreten Thromboembolischer Ereignisse festgestellt.^{7,8} Alles das führt zur Entstehung einer chronischen Gefäßentzündung.³³⁻⁴⁰

Normalerweise bewirkt nun die Viruslastreduktion unter Beginn einer cART eine Abnahme der Thrombozytopenie sowie eine Abnahme der Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie RANTES, bzw. endothelialen Aktivierungsmarkern wie von Willebrandt Faktor und D-Dimere.

Im Weiteren wird versucht, zu klären und zu beschreiben, welche Relevanz das für den Behandlungsalltag der Patienten hat.

cART und Thrombozyten

Während über Jahre der endotheliale Anteil dieser Komplikation, insbesondere die chronische Gefäßentzündung, diskutiert wurde, und verschiedene Veröffentlichungen einen Zusammenhang zwischen erhöhten sCRP, IL6, D-Dimer-Werten und erhöhtem CVE Risiko^{12,41-46} beschrieben haben, wurde die zelluläre Seite der Entzündung im Gefäß lange ignoriert. Daten für entsprechende Marker sind nur wenige vorhanden. Thrombozyten sind Teil einer Kettenreaktion, welche zu kardiovaskulären Ereignissen und dem Voranschreiten der atherosklerotischen Erkrankungen führt. Die Interaktion zwischen Thrombozyten und Leukozyten trägt zur Unterhaltung chronischer Entzündungen im Gefäß bei (Abbildung 1).

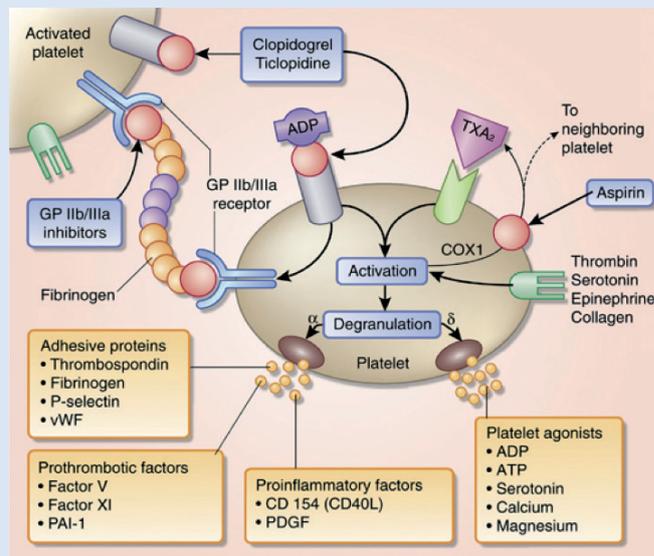


Abbildung 1: Degranulation von pro-inflammatorischen Markern wie z.B. CD40L/CD41p und erhöhte Expression von Fibrinogen Rezeptor GPIIb/IIIa induzieren aktivierte Thrombozyten⁴⁷ (Modifiziert nach Daugirdas 2012)⁴⁸

Die Gründe hierfür sowie das Verhalten der Entzündung über die Zeit herauszufinden, war das Ziel der HIV-PLA II-Studie.⁴⁵ ART-naive Patienten, welche initial Proteaseinhibitoren (PI, n=17) bzw. Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-inhibitoren (NNRTI, n=14) bzw. Integraseinhibitoren (INI, n=14) einnahmen, wurden vor sowie 4, 12, und 24 Wochen nach Beginn der cART auf die o.g. Biomarker hin untersucht. Analog zum Protokoll der HIV-PLA I-Studie⁴⁷ wurden Marker für die Thrombozytenaktivierung (CD 62P and PAC-1-binding), Marker für Leukozyten- und Thrombozyten-Monozytenaktivierung (CD11b, and CD41) sowie den Einfluss der Thrombozyten auf die Gerinnung (endogenous thrombin potential, ETP) gemessen. Die Resultate zeigten bei der Expression von CD11b bzw. im ETP-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Im Gegensatz dazu war die Expression von CD62P und PAC-1 nach 12 bzw. 24 Wochen auf einer cART deutlich erhöht, was auf ein erhöhtes Potential für eine Thrombozytenaktivierung und die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten-Aggregaten sowie eine Konformationsänderung am GPIIb/IIIa-Rezeptor hinweist. Die Ergebnisse dieser kleinen Studie zeigen einen bisher nicht erforschten Pfad der Thrombozytenaktivierung unter cART, welcher möglicherweise zum erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis beiträgt.

Metabolische Effekte: Fettstoffwechsel und Statine, Gewicht und cART

Eine Störung des Fettstoffwechsels mit erhöhten Cholesterinwerten bzw. hohen LDL- und/oder hohen Apolipoprotein-A Werten erhöht bekanntermaßen das CVE-Risiko, nicht nur bei HIV+ älteren Patienten. Verschiedene Studien versuchten die Frage zu klären, ob Statine – außer den bekannten Effekten, wie z.B. Cholesterinsenkung und Plaque-Stabilisierung – noch andere Effekte, speziell bei HIV+ Patienten, haben. In der MACS Kohortenstudie an über 1000 HIV-infizierten Männern unter cART war eine Statintherapie mit verringerten Spiegeln bestimmter Immunaktivierungs- und Entzündungsmarkern

verbunden.⁴⁹ Drechsler und Kollegen konnten einen Zusammenhang zwischen regelmäßiger Statineinnahme und einer verminderten Rate virologischer Rebounds in einer Veteranenkohorte in den USA zeigen.⁵⁰ In einer anderen Studie wurden die bereits bekannten Effekte von Rosuvastatin auf verschiedene Parameter des Fettstoffwechsels in HIV-Patienten⁵¹ durch sehr niedrige Vitamin D3-Spiegel abgeschwächt (SATURN-HIV Studie).

Bei der Entscheidung für eine Integraseinhibitor-basierte Therapie ist zu berücksichtigen, dass DTG und BIC im indirekten Vergleich mit RAL, EVG/c, DRV/c und DRV/r mit einer stärkeren Gewichtszunahme assoziiert waren. Unabhängig davon war auch TAF/FTC und in geringerem Maße ABC/3TC mit einer stärkeren Gewichtszunahme verbunden als TDF/FTC, das einen eher bremsenden Effekt auf die Gewichtszunahme hat. Insgesamt zeigen Daten aus der deutschen HIV HEART Ageing Study Group jedoch, dass eine Gewichtszunahme bei vielen Patienten lediglich eine Rückkehr zum normalen Gewicht nach Therapiebeginn ist, jedoch ein geringerer Anteil an Patienten sehr stark zunimmt, wie z.B. nämlich diejenigen, welche bereits mit einem stark erhöhten Ausgangsgewicht die o.g. Therapien beginnen oder Frauen afrikanischer Herkunft.⁶⁶ Auf diesen Patienten sollte das Hauptaugenmerk der Therapie liegen und ein frühzeitiges Gegensteuern bei starker Gewichtszunahme erfolgen.⁵³ Ferner seien hier auch die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenkollaboration („RESPOND“) zu erwähnen: der Beginn einer INI-basierten Therapie war in den ersten 24 Monaten mit einem bis zu 1.8-fach erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verbunden. Es bedarf jedoch weiterer Studien, die diese zum einen Ergebnisse bestätigen und zum anderen ggf. die zugrundeliegenden Mechanismen untersuchen.⁶⁷

Klinische Diagnostik

Verschiedene Studien, welche in den vergangenen Jahren publiziert wurden, stellten einen messbaren Zusammenhang zwischen verschiedenen etablierten Biomarkern und dem Gefäßrisiko der HIV-Patienten her. Interleukin-6, hsCRP, und D-Dimer-Werte wurden in einen Zusammenhang mit einem gemessenen CVE-Risiko gesetzt, so dass es sich in der Praxis durchaus lohnen kann, diese bei Risikopatienten regelmäßig zu bestimmen und den Verlauf darzustellen.

Die Vergangenheit hat gezeigt, dass alle Risiko-Scores das Risiko für CVEs bei HIV-Patienten unterschätzen. ASCVD, Framingham Score, SCORE, PROCAM und D:A:D-Score unterschätzen die jeweiligen Inzidenzen um 41-28%, so dass auch hier noch weitere Parameter als die klassischen eine Rolle zu spielen scheinen. Nichtsdestotrotz ist vor allem der D:A:D-Score hilfreich, um sich dem Problem zumindest so weit als möglich anzunähern.⁵⁴

Konsequenzen für Klinik und Praxis

Die höchste Risikoreduktion für ein kardiovaskuläres Ereignis wird immer noch durch eine konsequente Einstellung des Blutdruckes, der Cholesterinwerte und Rauchabstinenz erreicht, jeder dieser Faktoren allein ist für eine 40 %ige Risikoreduktion für das Erleiden eines Myokardinfarktes verantwortlich.⁶⁰⁻⁶⁴ Die Einnahme von Statinen hat einen deutlich positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko, die Effekte, die bei Rosuvastatin gesehen wurden⁵¹ sind wahrscheinlich auch für andere Statine gegeben. Eine ebenso strikte Einstellung etablierter Parameter, wie Blutzuckerwerte und Körpergewicht reduziert zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko.

Risiko-Score	ASCVD*	SCORE*	DAD	PROCAM*	Arriba*
Alter	X	X	X	X	X
Geschlecht	X	X	X	X	X
Ethnie	X				
Systol. Blutdruck	X	X	X	X	X
Gesamtcholesterin	X	X	X	X	X
LDL-Cholesterin	X			X	
HDL-Cholesterin	X		X	X	X
Familiäres Risiko					X
Diabetes	X		X	X	X
Antihypertensive Therapie	X				X
Raucher	X	X	X	X	X
Statin-Therapie	X				
ASS-Einnahme	X				
Familienanamnese für CVE			X	X	
Aktuelle Einnahme von ABC, IDV, LPV			X		
Jahre der Einnahme von IDV, LPV			X		

* 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (CVE); DAD: 5-Jahres-Risiko für ein CVE; FRS mit A= aggravating factors.⁵⁵⁻⁵⁹ Zu beachten ist, dass aufgrund des Publikationsjahres des Scores (2015) die Einnahme von DRV nicht im Score enthalten ist.

Ein Risiko bedingt durch die cART ist v.a. bei Patienten mit Vorerkrankungen zu berücksichtigen. Die American Heart Association (AHA) hat hierzu 2018 einen Risiko-Algorithmus vorgeschlagen, der eine gute Orientierung für die Ermittlung eines tatsächlichen individuellen Risikos ist. Als Risiko-Score wird hier entweder der D:A:D-Score oder der Framingham-Score verwendet.

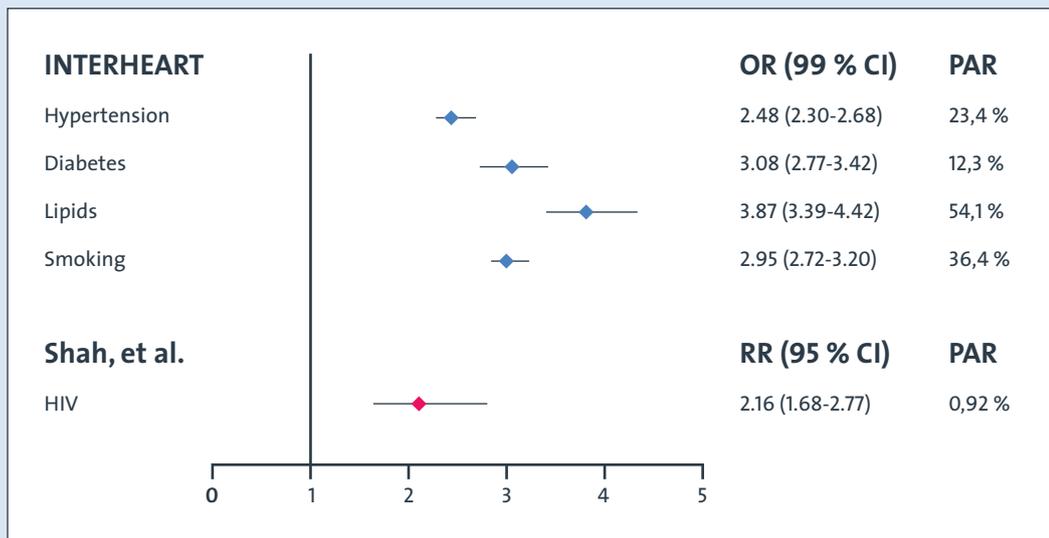


Abbildung 2: Kardiovaskuläres Risiko, HIV im Vergleich zu traditionellen Risikofaktoren. OR, Odds Ratio; PAR, der Population zuzurechnendes (attributables) Risiko; RR, relatives Risiko. Reprinted from Hsue and Waters. Copyright © 2018, American Heart Association, Inc.

Fazit für die klinische Praxis

Es erscheint wichtig, mit Patienten über folgende Themen zu sprechen und die in diesem Artikel diskutierten Hintergründe verständlich zu erklären, denn sowohl die HIV-Infektion an sich als auch einige Medikamente der ART erhöhen über lange Zeit gesehen das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleben. Lebensstilintervention: Gewichtsabnahme, Raucherentwöhnung, Sport – soweit möglich.

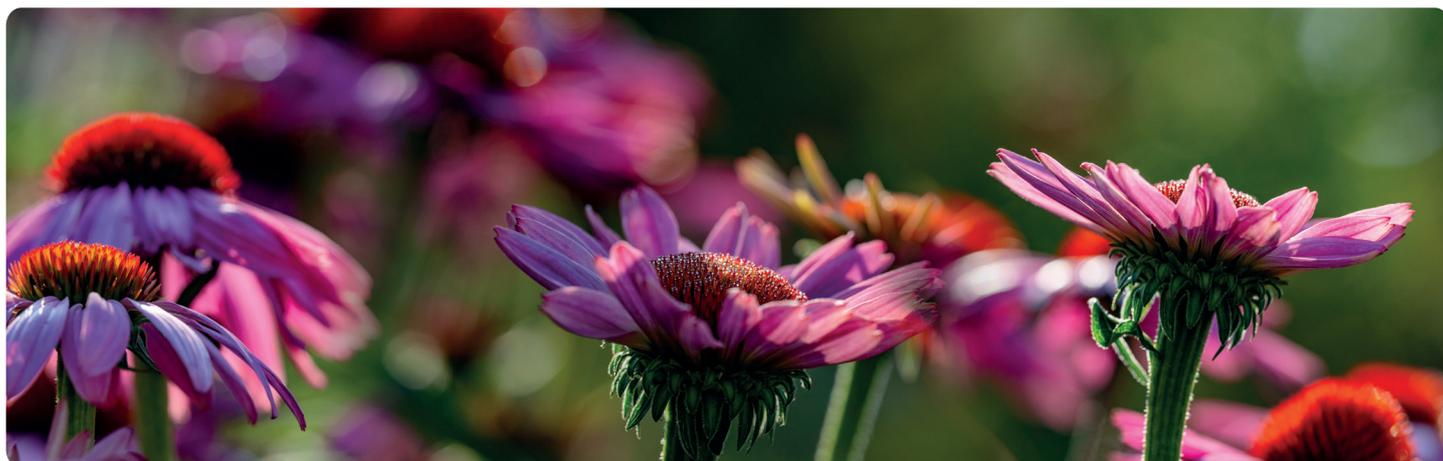
- strenge medikamentöse Einstellung der Risikofaktoren, wie Blutdruck, LDL-Cholesterin, Blutzucker
- Herz-Kreislauf: Regelmäßige Kontrolle von Blutdruck, EKG
- D:A:D- und CHADsVasc Score (zur Abschätzung des kardiovaskulären und Schlaganfall-Risikos) regelmäßig berechnen; ggf. KHK-Diagnostik

Entsprechende Therapieempfehlungen richten sich an den all gemeinen Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) oder American Heart Association (AHA) aus.

- Ein zusätzlicher Test, der zumindest einmalig durchgeführt werden kann, ist die Testung der Thrombozytenfunktion, z.B. mithilfe des Multiplate®-Tests, gerade wenn Patienten eine PI-haltige cART und oder bereits ASS zur Sekundärprophylaxe aufgrund kardiovaskulärer Vorerkrankungen einnehmen.

Nicht geklärt ist bisher,

- ob Patienten mit einem hohen CVE-Risiko (zusätzlich) von einer ART-Umstellung auf eine Proteasehemmer-freie cART profitieren, da hierzu klinische Endpunkt-Studien fehlen. In der Zusammenschau der o.g. Argumente, sollte eine Umstellung in Erwägung gezogen werden, jedoch gegen andere Faktoren wie Resistenzlage oder mögliche Nebenwirkungen anderer Medikamente sorgfältig abgewogen werden.
- ob Patienten mit erhöhter Plättchenaktivierung ohne bisherige CVE von einer prophylaktischen Thrombozytenaggregationshemmung z.B. mit dem P2Y12-Antagonisten Clopidogrel profitieren¹⁸ oder ob diese Patienten nach einem CVE dauerhaft eine duale Plättchenhemmung mit ASS/Clopidogrel beibehalten sollen. Hierzu fehlen klinische Endpunkt-Studien.



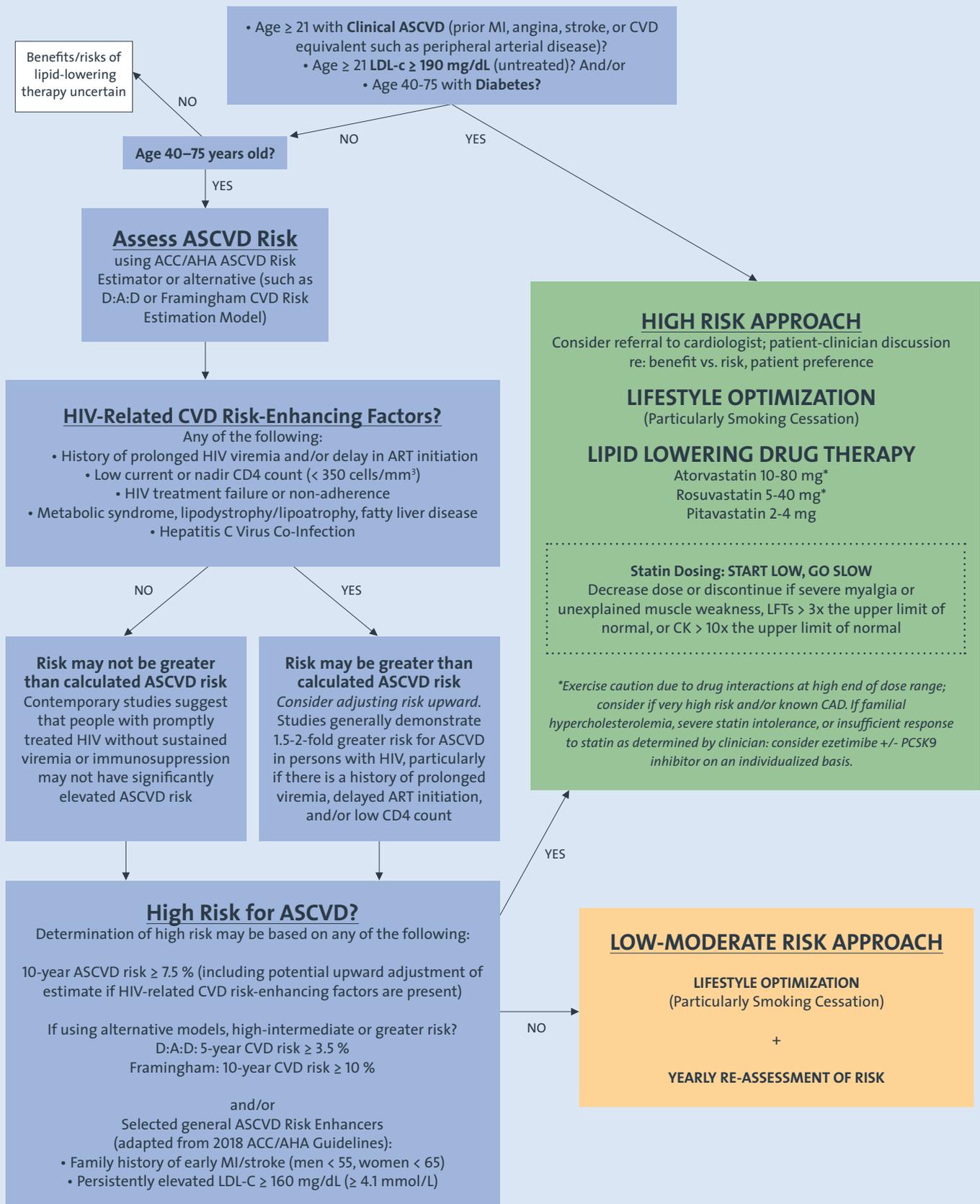


Abbildung 3: Algorithmus der AHA (American Heart Association) zur Ermittlung des individuellen kardiovaskulären Risikos bei PLWH. ⁶⁸



Autor dieser Ausgabe:

PD Dr. Nils von Hentig, HIVCENTER, Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany
 Sachsenhäuser Praxis für Allgemeinmedizin, HIV-Schwerpunkt, Frankfurt am Main
 GNEF, Gesundheitsnetz Frankfurt eG
 Tel: +49-69-614031, Fax: +49-69-60325884, E-mail: Hentig@em.uni-frankfurt.de

Literatur

1. Decrin AZ, Dichamp I, Varin A, Herbein G. HIV and inflammation. *Curr HIV Res.* 2005;3(3):243-259. 2. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, et al. The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke.* 2007;38(9):2477-2484. 3. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol.* 2008;214(2):231-241. 4. Melendez MM, McNurlan MA, Mynarcik DC, Khan S, Gelato MC. Endothelial adhesion molecules are associated with inflammation in subjects with HIV disease. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):775-780. 5. Jong E, Meijers JC, van Gorp EC, Spek CA, Mulder JW. Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir. *AIDS Res Ther.* 2010;7:9. 6. Lane HC. Pathogenesis of HIV infection: total CD4+ T-cell pool, immune activation, and inflammation. *Top HIV Med.* 2010;18(1):2-6. 7. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(3):316-322. 8. Eastburn A, Scherzer R, Zolopa AR, et al. Association of low level viremia with inflammation and mortality in HIV-infected adults. *PLoS One.* 2011;6(11):e26320. 9. Guzman-Fulgencio M, Medrano J, Rallon N, et al. Soluble markers of inflammation are associated with Framingham scores in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect.* 2011;63(5):382-390. 10. Mangili A, Polak JF, Quach L, Gerrior J, Wanke CA. Markers of atherosclerosis and inflammation and mortality in patients with HIV infection. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):468-473. 11. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med.* 2012;20(3):101-105. 12. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One.* 2012;7(9):e44454. 13. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One.* 2012;7(12):e51698. 14. Stein JH, Hsue PY. Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection. *JAMA.* 2012;308(4):405-406. 15. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA.* 2012;308(4):379-386. 16. Piconi S, Clerici M. HIV replication, inflammation and atherogenesis: dangerous liaisons. *AIDS.* 2013;27(9):1521-1522. 17. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS.* 2016;30(10):1495-1509. 18. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(6):e291-e300. 19. Baker JV, Sharma S, Achhra AC, et al. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5). 20. Baker JV, Sharma S, Grund B, et al. Systemic Inflammation, Coagulation, and Clinical Risk in the START Trial. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx262. 21. Marconi V, So-Armah K, Tate J, et al. HYPERBILIRUBINEMIA PREVENTS CARDIOVASCULAR DISEASE FOR HIV+ AND HIV- INDIVIDUALS. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2017;Seattle, U.S.A. (Abstract 127). 22. Andujar I, Collado-Diaz V, Orden S, et al. PROTHROMBOTIC EFFECTS OF ABACAVIR IN AN IN VIVO MODEL. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2017;Seattle, U.S.A. (Abstract 609). 23. Angdujar I, Collado-Diaz V, Orden S, et al. Prothrombotic Effects of Abacavir in an in-vivo Model. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2017;Seattle, U.S.A. (Feb 13-16):Poster 609. 24. Kann G, Owasi J, Kuzka K, et al. Platelet Activation by HIV Protease Inhibitors. *HIV/AIDS Research and Pall Care.* 2020;02/12/2020 (Accepted for Publication). 25. Friis-Moller 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(8):1179-1193. 26. Friis-Moller N, Sabin C, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349(21):1993-2003. 27. Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G, Benfield T, Kjaer A, Lebeck AM. Changes in biomarkers of cardiovascular risk after a switch to abacavir in HIV-1-infected individuals receiving combination antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009;10(10):627-633. 28. Falcinelli E, Francisci D, Belfiori B, et al. In vivo platelet activation and platelet hyperreactivity in abacavir-treated HIV-infected patients. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):349-357. 29. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF. Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovascular research.* 1999;41(3):722-730. 30. Furie B, Furie BC. The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes: role of P-selectin and the P-selectin ligand, PSGL-1. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):224-227. 31. Evangelista V, Manarini S, Rotondo S, et al. Platelet/polymerophonuclear leukocyte interaction in dynamic conditions: evidence of adhesion cascade and cross talk between P-selectin and the beta 2 integrin CD11b/CD18. *Blood.* 1996;88(11):4183-4194. 32. Gresele P, Falcinelli E, Sebastiano M, Baldelli F. Endothelial and platelet function alterations in HIV-infected patients. *Thromb Res.* 2012;129(3):301-308. 33. Graff J, Klinkhardt U, Schini-Kerth VB, et al. Close relationship between the platelet activation marker CD62 and the granular release of platelet-derived growth factor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(3):952-957. 34. Abedi H, Zachary I. Signalling mechanisms in the regulation of vascular cell migration. *Cardiovasc Res.* 1995;30(4):544-556. 35. Schini-Kerth VB, Bassus S, Fisslthaler B, Kirchmaier CM, Busse R. Aggregating human platelets stimulate the expression of thrombin receptors in cultured vascular smooth muscle cells via the release of transforming growth factor-beta1 and platelet-derived growth factor-AB. *Circulation.* 1997;96(11):3888-3896. 36. Hamburger SA, McEver RP. GMP-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils. *Blood.* 1990;75(3):550-554. 37. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation.* 1997;95(10):2387-2394. 38. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation.* 1996;94(6):1239-1246. 39. Mathew JP, Rinder CS, Tracey JB, et al. Acadesine inhibits neutrophil CD11b up-regulation in vitro and during in vivo cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(3):448-456. 40. Gawaz MP. Das Blutplättchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombotische Wirkstoffe und antithrombotische Therapie bei koronarer Herzkrankung. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1999. 41. Nordell AD, McKenna M, Borges AH, et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e000844. 42. Westhorpe CL, Schneider HG, Dunne M, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in HIV-infected individuals. *Sexual health.* 2014;11(6):580-582. 43. Lacerda HR, Falcao Mda C, de Albuquerque VM, et al. Association of inflammatory cytokines and endothelial adhesion molecules with immunological, virological, and cardiometabolic disease in HIV-infected individuals. *J Interferon Cytokine Res.* 2014;34(5):385-393. 44. Moyle G, Hardy H, Uy J, et al. Changes in biomarkers in HIV-1-infected treatment-naïve patients treated with tenofovir DF/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir for 96 weeks: the CASTLE biomarker substudy. *Antivir Ther.* 2014;19(7):693-699. 45. Rasmussen TA, Tolstrup M, Melchjorsen J, et al. Evaluation of cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir based therapy. *BMC Infect Dis.* 2011;11:267. 46. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5(10):e203. 47. von Hentig N, Forster AK, Kuzka K, et al. Platelet-leucocyte adhesion markers before and after the initiation of antiretroviral therapy with HIV protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(5):1118-1121. 48. Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney Int.* 2012;82(2):147-157. 49. Hussain SK, Golozar A, Widney DP, et al. Effect of Statin Use on Inflammation and Immune Activation Biomarkers in HIV-Infected Persons on Effective Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2021;37(5):357-367. 50. Drechsler H, Ayers C, Cutrell J, Maalouf N, Tebas P, Bedimo R. CURRENT STATIN USE REDUCES RISK OF VIRAL REBOUND ON SUPPRESSIVE CART. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2017;Seattle, U.S.A. (Abstract 468). 51. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T-cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(4):396-404. 52. Hileman CO, McCormey GA. Short Communication: The Effect of Rosuvastatin on Vascular Disease Differs by Smoking Status in Treated HIV Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018;34(3):282-285. 53. al. Me. Weight gain or return to health. IAS Conference; 18-21.07.2021, 2021; Berlin, Germany. 54. Crane H, Nance R, Delaney J, et al. Comparing Cardiovascular Disease Risk Scores for Use in HIV-Infected Individuals. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2016;Boston, U.S.A. (Abstract 42). 55. CHART ESOCSEHR. 2020 (https://www.escardio.org/static_file/Esocardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-chARTS.pdf). 56. *Cardiology ACF.* 2020 (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#/calculate/estimate/>). 57. Score DR. 2020 (<http://www.hivpv.org/Home/Tools/tabid/919/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx>). 58. Score PR. 2020 (<http://www.scores.bnk.de/procam.html>). 59. Arriba. 2020 (https://www.hausarzt-landau.de/formulare/arriba_risikokalkulationsbogen.pdf). 60. Guaraldi G, Rockwood K. Geriatric-HIV Medicine. *Is Born.* *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):507-509. 61. Guaraldi G, Raggi P, Gomes A, et al. Lung and Heart Diseases Are Better Predicted by Pack-Years than by Smoking Status or Duration of Smoking Cessation in HIV Patients. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143700. 62. Currier JS, Havlir DV. CROI 2017: Complications and Comorbidities of HIV Disease and Its Treatment. *Top Antivir Med.* 2017;25(2):77-83. 63. van Zoest R, Smit M, Nichols B, et al. CARDIOVASCULAR PREVENTION POLICY IN HIV: RECOMMENDATIONS FROM A MODELING STUDY. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2017;Seattle, U.S.A. (Abstract 129). 64. Althoff K, Horberg M, Eron J, et al. THE LARGE GAP BETWEEN STATIN ELIGIBILITY AND PRESCRIPTION AMONG HIV+ IN NORTH AMERICA. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2017;Seattle, U.S.A. (Abstract 619). 65. Opsomer M, Dimitrova D, Verspeelt J, et al. Evaluation of Cardiovascular Disease Risk in HIV-1-Infected Patients Treated with Darunavir. *Drugs R D.* 2018;18(3):199-210. Erratum in: *Drugs R D.* 2018 Aug 6;. 66. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):803-815. 67. Neegaard B, Greenberg L, Miró JM, et al. Associations between integrase strand-transfer inhibitors and cardiovascular disease in people living with HIV: a multicentre prospective study from the RESPOND cohort consortium. *Lancet HIV.* 2022 Jul;9(7):e474-e485. 68. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, Grinspoon SK, Levin J, Longenecker CT, Post WS. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Jul 9;140(2):e98-e124.

Unsere Experten

Allgemeinmedizin/STI: Dr. med. Sven Schellberg **Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis
Dermatologie: Prof. Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Robert Jablonka **Diabetologie/Endokrinologie:** Dr. med. Sebastian Nöe
Genetik: Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz,
PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Silke Heldwein,
Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner
Kardiologie: Prof. Dr. med. Marcel Halbach, Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm.,
Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Pero **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann,
Dr. med. Nazifa Qurishi **Virologie:** Patrick Braun - Dipl. biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie

GILEAD

ViiV
Healthcare

MSD

Zum besseren Lesefluss wurde nur die männliche Form verwendet. Selbstverständlich bezieht sich das immer auch auf weibliche und diverse Personen. Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXFo übernommen werden.

Herausgeber: InXFo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate
Foto: Adobe Stock

