

Dilatativna kardiomiopatija u odrasle osobe zaražene virusom humane imunodeficiencije tipa 1 liječene kombinacijom anti-retrovirusnih lijekova koja je uključivala abakavir

Marta PEROVIĆ MIHANOVIĆ¹, dr. med.,
specijalist infektolog

Šime ZEKAN¹, dr. med., specijalist
infektolog

Davorka LUKAS¹, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog

Josip BEGOVAC^{1,2)}, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Mirogojska 8, Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

*HIV infekcija
dilatativna kardiomiopatija
antiretrovirusna terapija
abakavir*

Key words

*HIV infection
dilated cardiomyopathy
antiretroviral treatment
abacavir*

Primljeno: 2012–10–25

Received: 2012–12–18

Prihvaćeno: 2012–01–04

Accepted: 2012–01–04

Uvod

Dilatativna kardiomiopatija (DKM) je rijetka, ali ozbiljna komplikacija antiretrovirusne terapije (ART). Ova komplikacija je opisana u literaturi uglavnom kao posljedica uzimanja nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze koji dovode do mitohondrijskog oštećenja [1–4]. Prikazujemo 54-godišnjeg bolesnika, zaraženog virusom humane imunodeficiencije tip 1 (HIV-1), koji je bio pozitivan na alel HLA-B*5701 i koji je razvio dilatativnu kardiomiopatiju tijekom uzimanja kombinirane antiretro-

Prikaz bolesnika

Bolesnik zaražen HIV-om, star 54 godine, razvio je srčano zatajenje. Ehokardiografski nalaz je pokazao da se radi o dilatativnoj kardiomiopatiji (DKM), sve četiri srčane komore bile su proširene uz nisku ejijsku frakciju lijevog ventrikla od 20%. Radilo se o bolesniku koji je 31 mjesec ranije započeo s antiretrovirusnim liječenjem, kombinacijom lijekova koja je sadržavala abakavir, bez prethodno provedenog HLA-B*5701 testiranja. Tijekom uzimanja antiretrovirusnih lijekova, nije bilo znakova sistemske reakcije preosjetljivosti te je nastavljena primjena abakavira i nakon što se saznalo da je bolesnik pozitivan na alel HLA-B*5701. U vrijeme DKM bolesnik je imao nemjerljivu HIV viremiju, a broj njegovih CD4 limfocita je bio 669/μL krvi. Bolesnik je liječen uobičajenom terapijom za zatajenje srca, a abakavir je bio zamijenjen raltegravinom što je polučilo zadovoljavajući klinički učinak. Tijekom sljedećih mjeseci, njegova srčana funkcija se postupno oporavljala, a nakon dvije godine bolesnikov je oporavak bio potpun. Naš prikaz upućuje na mogućnost povezanosti primjene abakavira s dilatativnom kardiomiopatijom u bolesnika s dobro kontroliranom HIV infekcijom.

Dilated Cardiomyopathy in an Adult Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patient Treated with an Abacavir-Containing Antiretroviral Regimen

Case report

A 54-year-old adult human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected patient developed cardiac failure. Echocardiographic findings were consistent with dilated cardiomyopathy (DCM); 4-chamber dilatation and a low left ventricular ejection fraction of 20% were present. The patient was given an abacavir-containing antiretroviral drug combination 31 months ago without HLA-B*5701 testing. There was no systemic hypersensitivity reaction and abacavir was not changed when it became known that he was positive for the HLA-B*5701 allele. At the time of DCM the patient had an undetectable viral load and his CD4 cell count was 669/μL. The patient was given standard treatment for heart failure and abacavir was replaced with raltegravir. In the following months his cardiac function gradually improved and after two-years his recovery was complete. Our case report suggests that abacavir could be associated with DCM in patients with well controlled HIV-infection.

virusne terapije koja je uključivala abakavir, lamivudin i efavirenz. Prikazali smo i kratki pregled slučajeva dilatativne kardiomiopatije povezanih s primjenom antiretrovirusnih lijekova, iz grupe nukleozidnih analoga, u bolesnika kod kojih je ART bila uspješna.

Prikaz bolesnika

Bolesniku je zaraza HIV-om otkrivena u listopadu 2000. god., u dobi od 45 godina, kada je uključen u našu

skrb, u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" (KIB), te je započeto antiretrovirusno liječenje. Bolovao je i od muskularne distrofije (Landouzy-Déjerine varijanta), ali je bio pokretan i u dobrom općem stanju, te urednog elektrokardiografskog nalaza. U trenutku dijagnoze HIV-infekcije broj njegovih CD4 limfocita je bio 253 stanica/ μL krvi, a broj kopija HIV-1 RNA u plazmi iznosio je $8,7 \times 10^4$ u mL (Amplicor Monitor verzija 1.0).

Bolesnik je također imao i šećernu bolest s glukozom natašte od 8,8 mmol/L. Negirao je pušenje, konzumiranje alkohola i korištenje droga. Antiretrovirusna terapija je započeta u studenom 2000. god. s efavirenzom i indinavirrom. Zbog bubrežnih kamenaca, u siječnju 2002. god. prekinuto je uzimanje indinavira, te je liječenje nastavljeno zidovudinom i lamivudinom. Zbog bolesnikove zabrinutosti da možda razvija lipoatrofiju, zidovudin je zamijenjen abakavirom u svibnju 2007. god. U to vrijeme nismo bili u mogućnosti napraviti HLA-B*5701 testiranje, no nije došlo niti do pojave sistemne reakcije preosjetljivosti na abakavir. HLA-B*5701 test je napravljen 22 mjeseca nakon što je abakavir započet i bio je pozitivan. Nakon rasprave s bolesnikom, budući da nije bilo reakcije preosjetljivosti te da su druge mogućnosti bile ograničene (tenofovir nije bio dostupan), a uzevši u obzir bolesnikovu zabrinutost u vezi lipoatrofije, abakavir je ostavljen kao dio terapijske kombinacije.

Bolesnik je imao dobar virusološki i imunološki odgovor na antiretrovirusnu terapiju. HIV-1 viremija je bila nemjerljiva, osim što je u dva navrata uočena kratkotrajna, prolazna niska viremija (siječanj 2002. god. i kolovoz 2006. god.) a u kolovozu 2009. god., broj CD4 limfocita je bio 669/ μL krvi.

Nakon 31 mjesec od početka uzimanja abakavira, bolesnik se počeo žaliti na otežano disanje, kratkoću daha i kašalj. Zbog navedenih tegoba, u prosincu 2009. god., je primljen u jednu od bolnica grada Zagreba gdje je postavljena dijagnoza srčanog zatajenja, na radiogramu srca i pluća uočena je povećana sjena srca uz pleuralne izljeve. Ehokardiografija je pokazala proširene sve četiri komore sa sniženom ejskijskom frakcijom lijevog ventrikla od 20% što je govorilo u prilog dilatativne kardiomiopatije. Koronarna angiografija je bila uredna. U veljači 2010. god. bolesnik je pregledan u KIB i abakavir mu je zamijenjen raltegravinom dok su efavirenz i lamivudin ostavljeni kao dio terapijske kombinacije. Kliničko stanje bolesnika se postupno popravljalo i 10 mjeseci nakon prekida uzimanja abakavira ejskijska frakcija lijevog ventrikla je bila 50%. Otprilike godinu dana nakon epizode srčanog zatajenja prekinuta je primjena kardijalne terapije. Bolesnik je i nadalje bio bez tegoba, posve dobrog općeg stanja, a ehokardiografija, koja je napravljena u veljači 2012. god., je bila urednog nalaza.

Rasprava

Opisali smo HLA-B*5701 pozitivnog bolesnika s HIV zarazom koji je razvio DKM, 31 mjesec nakon početka uzimanja abakavira. Simptomi DKM su posve nestali nakon promjene abakavira u raltegravir, što je upućivalo na mogućnost da bi DKM mogla biti uzrokovana abakavirom.

Ne možemo isključiti niti druge uzroke: HIV infekcija i antiretrovirusni lijekovi, kao i drugi virusi i stanja su od ranije bili povezani s DKM [5]. Bolesnik je imao šećernu bolest što je moglo doprinijeti srčanom zatajenju. Budući da je riječ o bolesniku koji nije pušač, ne konzumira alkohol i nije korisnik droga, sa sigurnošću možemo isključiti povezanost razvoja DKM s korištenjem sredstava ovisnosti. Postoji mogućnost da je bolesnik imao genetsku predispoziciju za razvoj DKM s kasnom prezentacijom [6]. Također dolazi u obzir da je kardiološko liječenje s diureticima i ACE-inhibitorima utjecalo na njegov oporavak više nego prekid uzimanja abakavira. No ipak, u vrijeme nastupa srčanog zatajenja bolesnik nije imao kliničkih simptoma infekcije, HIV-1 viremija je bila nemjerljiva, a imao je i visok broj CD4 limfocita. Zbog kontinuiranog oporavka njegove kardijalne funkcije tijekom vremena i postupnog prekidanja svih kardijalnih lijekova, veza između uzimanja abakavira i razvoja DKM morala bi se uzeti u razmatranje.

DKM se je dovodila u vezu s antiretrovirusnim lijekovima u nekoliko bolesnika s dobro kontroliranom HIV infekcijom, a najčešće s uzimanjem zidovudina kao posljedice mitohondrijskog oštećenja zbog njegove primjene [1–4] (Tabica1). U jednom istraživanju farmakovigilancije iz francuske baze podataka koje je analiziralo slučajeve i kontrole, nađena je povezanost DKM, ne samo sa zidovudinom već i s lamivudinom i abakavirom [7]. Bilo je ukupno 4 bolesnika kod kojih se DKM povezao s abakavirom, ali druge kliničke pojedinosti nisu opisane [7]. Povećani rizik od infarkta miokarda povezan s upotrebom abakavira opisan je u opservacijskim studijama [8, 9], ali budući da poveznica nije pronađena u meta-analizama randomiziranih istraživanja, ova je veza upitna [10, 11]. Naš bolesnik nije imao stenozu koronarnih žila na koronografiji, stoga kardiovaskularna ateroskleroza ne bi mogla objasniti epizodu srčanog zatajenja.

Budući da biopsija miokarda nije bila učinjena, ne možemo potvrditi da li je DKM bila uzrokovana upalnom reakcijom preosjetljivosti u srčanom mišiću ili je posljedica mitohondrijskog oštećenja. U svakom slučaju prekid uzimanja abakavira kod HLA-B*5701 pozitivnog bolesnika doima se razboritim i kada nema znakova sistemne reakcije preosjetljivosti. Trebalo bi uzeti u obzir mogućnost da abakavir može biti uzrokom razvoja dilatativne kardiomiopatije u bolesnika koji se uspješno liječe od HIV infekcije.

Tablica 1. Prikaz bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom (DKM) povezanih s antiretrovirusnim lijekovima iz skupine nukleozidnih analoga kod bolesnika s uspješnim liječenjem HIV-infekcije**Table 1.** Case reports of dilated cardiomyopathy (DCM) associated with nucleoside analogues antiretroviral drugs in patients on successful ART

Autor, godina, dob i spol bolesnika / Author, year, age and sex of patient	Antiretrovirusna kombinacija i njeno trajanje prije DKM / ART regimen and duration prior to DCM	Lijekovi ¹ / Drugs ¹	Stanje HIV infekcije/ HIV status	Liječenje / Management	Ishod / Outcome Komentar / Comment
Frerichs et al. 2002; 58-godišnji, M / Frerichs et al. 2002; 58-year-old, male	– zidovudin, lamivudin, indinavir zatim / zidovudine, lamivudine, indinavir followed by stavudin, lamivudin, nevirapin, zatim / stavudine, lamivudine, nevirapine, followed by abakavir, lamivudin, nevirapin / abacavir, lamivudine, nevirapine – trajanje ART-a: 6 mjeseci / duration of ART: 6 months	zidovudin stavudin / zidovudine stavudine ^a	broj CD4 limfocita 160 na mm ³ i nedetektabilna HIV RNA u plazmi (<50 kopija/mL) / CD4 cell count 160 per mm ³ and plasma HIV RNA undetectable (<50 copies per milliliter)	– promjena stavudina i zidovudina napravljena kratko prije nastupa DKM / switch from stavudine and zidovudine done shortly before onset of DCM; – ART nastavljena s abakavirom, lamivudinom, nevirapinom / ART continued with abacavir, lamivudine, nevirapine – standardna medikamentozna terapija za zatajenje srca / standard drug therapy for heart failure	– povoljan / favorable – biopsija miokarda odgovara oštećenju mitohondrija / myocardial biopsy consistent with mitochondrial damage
Fingerhood M, 2001; 44-godišnji, M / Fingerhood M, 2001; 44-year-old, male	– didanosin i hidroksiurea / didanosine and hydroxyurea – 14 mjeseci / 14 months	didanosin / didanosine	broj CD4 limfocita 552 na mm ³ i nedetektabilna HIV RNA u plazmi (<50 kopija/mL) / CD4 cell count 552 per mm ³ and plasma HIV RNA undetectable (<50 copies per milliliter)	– ART prekinuta / ART discontinued – standardna medikamentozna terapija za zatajenje srca / standard drug therapy for heart failure	– potpuni oporavak / full recovery – biopsija miokarda nije učinjena / myocardial biopsy not done
Tanuma J, 2003; 36-godišnja, Ž / Tanuma J, 2003; 36-year-old, women	– stavudin, lamivudin, indinavir zatim / stavudine, lamivudine, indinavir followed by – zidovudin, lamivudin, indinavir / zidovudine, lamivudine, indinavir – trajanje ART-a: 31 mjeseci / total duration of ART: 31 months – kombinacija sa zidovudinom: 20 mjeseci / zidovudine-containing regimen: 20 months	zidovudin / zidovudine	broj CD4 limfocita >300 na mm ³ i nedetektabilna HIV RNA u plazmi (<50 kopija/mL) / CD4 cell count > 300 per mm ³ and plasma HIV RNA undetectable (<50 copies per milliliter)	– ART prekinuta na 8 mjeseci / ART discontinued for 8 months – ponovo uvedena ART s abakavirom, lamivudinom i nelfinavirom / restart of ART with abacavir, lamivudine and nelfinavir – standardna medikamentozna terapija za zatajenje srca / standard drug therapy for heart failure	– povoljan / favorable – biopsija miokarda odgovara oštećenju mitohondrija / myocardial biopsy consistent with mitochondrial damage
Breuckmann F, 2005; 48-godišnji, M / Breuckmann F, 2005; 48-year-old male	– zidovudin, lamivudin, atazanavir / zidovudine, lamivudine, atazanavir – trajanje terapije nije precizno navedeno / duration of treatment not precisely reported	zidovudin / zidovudine	pojediniosti nisu opisane, "stabilan imunološki i virusološki ishod" / details not reported, "stable immunologic and virologic outcome"	– ART prekinuta samo kratko, ista kombinacija nastavljena / ART discontinued only briefly, the same regimen was continued – implantiran biventrikularni kardioverter defibrilator / biventricular cardioverter defibrillator implanted – standardna medikamentozna terapija za zatajenje srca / standard drug therapy for heart failure	– poboljšanje / improvement – biopsija miokarda nije otkrila znakove miokarditisa / myocardial biopsy did not reveal signs of myocarditis

Tablica 1. nastavak

Table 1. cont.

Autor, godina, dob i spol bolesnika / Author, year, age and sex of patient	Antiretrovirusna kombinacija i njeno trajanje prije DKM / ART regimen and duration prior to DCM	Lijekovi ¹ / Drugs ¹	Stanje HIV infekcije / HIV status	Liječenje / Management	Ishod / Outcome Komentar / Comment
Breuckmann F, 2005; 51-godišnji, M / Breuckmann F, 2005; 51-year-old male	– zidovudin, lamivudin i nelfinavir / zidovudine, lamivudine and nelfinavir – trajanje terapije nije precizno navedeno / duration of treatment not precisely reported	zidovudin / zidovudine	pojednosti nisu opisane, "stabilan imunološki i virusološki ishod" / details not reported, "stable immunologic and virologic outcome"	– ista ART nastavljena / same ART continued – implantiran biventrikularni kardioverter defibrilator / biventricular cardioverter defibrillator implanted – standardna medikamentozna terapija za zatajenje srca / standard drug therapy for heart failure	– poboljšanje / improvement – biopsija miokarda nije otkrila znakove miokarditisa / myocardial biopsy did not reveal signs of myocarditis
Naš bolesnik, 2009; 54-godišnji, M / Present case, 2009; 54-year-old male	– abakavir, lamivudin, efavirenz; trajanje 31 mjesec / abacavir, lamivudine, efavirenz for 31 months – trajanje ART-a: 90 mjeseci / total duration of ART: 90 months	abakavir / abacavir	broj CD4 limfocita 669 u mm ³ i nedetektabilna HIV RNA u plazmi (<50 kopija/mL) / CD4 cell count 669 per mm ³ and plasma HIV RNA undetectable (<50 copies per milliliter)	– abakavir zamijenjen raltegravinom / abacavir was replaced with raltegravir – standardna medikamentozna terapija za zatajenje srca / standard drug therapy for heart failure	– potpuni oporavak / full recovery – biopsija miokarda nije učinjena / myocardial biopsy not done

ART, antiretrovirusna terapija; DKM, dilatativna kardiomiopatija / ART, antiretroviral therapy; DCM, dilated cardiomyopathy

Standardna medikamentozna terapija za zatajenje srca uključivala je diuretike, ACE inhibitore, blokatore angiotensin II receptora, digoksin, beta blokatore. / Standard drug therapy for heart failure included diuretics, angiotensin-converting enzyme-inhibitors, angiotensin II receptor blockers, digoxin, beta blockers.

¹ Antiretrovirusni lijekovi iz skupine nukleozidnih analoga povezani s DKM / ¹Antiretroviral drugs, nucleoside analogues, associated with DCM

Literatura

- [1] Frerichs FC, Dingemans KP, Brinkman K. Cardiomyopathy with mitochondrial damage associated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *N Engl J Med* 2002; 347: 1895–6.
- [2] Fingerhood M. Full recovery from severe dilated cardiomyopathy in an HIV-infected patient. *AIDS Read* 2001; 11: 333–5.
- [3] Breuckmann F, Neumann T, Kondratieva J i sur. Dilated cardiomyopathy in two adult human immunodeficiency positive (HIV+) patients possibly related to highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Med Res* 2005; 10: 395–9.
- [4] Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H i sur. Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e109–11.
- [5] Barbaro G, Silva EF. Cardiovascular complications in the acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55: 621–30.
- [6] Towbin JA, Bowles NE. Genetic abnormalities responsible for dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 475–80.
- [7] Montastruc G, Favreliere S, Sommet A i sur. Drugs and dilated cardiomyopathies. A case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 287–94.
- [8] Sabin CA, Worm SW, Weber R i sur. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417–26.
- [9] Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011; 25: 1289–98.
- [10] Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, i sur. No Association of Myocardial Infarction with ABC Use: An FDA Meta-analysis. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. February 27-March 2, 2011. Abstract 808.
- [11] Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G i sur. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011; 25: 1993–2004.