

Ischemische hartziekten (incl. angina pectoris): 6187 abacavir

HR: hazard ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, OR: odds ratio, ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems, RR: relatief risico, NRTI: 'reverse transcriptase'-remmers/nucleoside-analoga, RCT: randomized controlled trial

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Ding X et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2012;61:441-7.	meta-analyse n=5028	Meta-analyse van 26 RCT's met 5028 patiënten die combinatietherapie met abacavir kregen en 4840 patiënten die combinatietherapie zonder abacavir kregen. De gemiddelde follow-up van de abacavirgroep (1,43 jaar) was vergelijkbaar met die van de groep die geen abacavir kreeg (1,49 jaar). Bij 24 patiënten die abacavir kregen (0,48%) trad een myocardinfarct op ten opzichte van 22 patiënten die geen abacavir kregen (0,46%). Het risicoverschil was daarmee 0,008% (95% BI: -0,26 – 0,27%) en de OR 1,02 (95% BI: 0,56 – 1,84). Als los naar de studies werd gekeken, was in geen van de studies sprake van een statistisch significant verhoogd risico op het ontwikkelen van een myocardinfarct. Er werd bovendien geen statistisch significante heterogeniteit gevonden. De auteurs geven aan dat de myocardinfarcten die optraden in de studies naar voren kwamen bij de bijwerkingenrapportage en niet per definitie was te achterhalen of deze waren bevestigd. GIC: grote overlap in studies met Cruciani et al 2011.
ref. 2 Cruciani M et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. AIDS 2011;25:1993-2004.	meta-analyse n=4376	Meta-analyse van 18 RCT's (waarvan 9 gepubliceerd) met 7054 patiënten. Het risico op een myocardinfarct was niet verhoogd bij patiënten die abacavir gebruikten ten opzichte van de controlegroep: RR 0,73 (95% BI: 0,39-1,35). Subgroepanalyses werden uitgevoerd voor abacavir vs. tenofovir en abacavir vs. middelen anders dan tenofovir. Als werd vergeleken met tenofovir was ook geen sprake van een verhoogd risico op een myocardinfarct: RR 0,81 (95% BI: 0,33-1,99). Vergeleken met middelen anders dan tenofovir was eveneens geen sprake van een verhoogd risico op een myocardinfarct: RR 0,66 (95% BI: 0,28-1,55). De auteurs noemen de kortere follow-up en de kleinere populatie als een minpunt wanneer deze studie wordt vergeleken met de D:A:D studie (zie ref. 11). GIC: grote overlap in studies met Ding et al 2012.
ref. 3 Rotger M et al. Contribution of genetic background, traditional risk factors, and HIV-related factors to coronary artery disease events in HIV-positive persons. Clin Infect Dis. 2013;57:112-21	studie n=146	In deze case-control studie werd gekeken naar de relatieve invloed van genetische factoren, HIV-gerelateerde factoren, antiretrovirale medicatie en traditionele risicofactoren op het ontstaan van coronaire hartziekte. Huidig gebruik van abacavir was geassocieerd met een verhoogd risico op coronaire hartziekte: OR 1,56 (95% BI: 1,17 – 2,07). Relatief draagt abacavirgebruik echter maar voor 0,7% bij aan het verhoogde risico op coronaire hartziekte. Leeftijd (7,5%), roken (3,1%), familiegeschiedenis (1,9%) en genetische score (0,9%) hebben een grotere invloed.

ref. 4 Bedimo RJ et al. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. Clin Infect Dis. 2011;53:84-91	studie n=2116	In dit observationele onderzoek met databasegegevens van 19424 HIV-patiënten was na correctie voor leeftijd, hypercholesterolemie, hypertensie, type 2 diabetes en roken de HR voor myocardinfarct 1,18 (95% BI: 0,92 – 1,50) voor elk jaar abacavirgebruik. In de abacavirgroep was vaker sprake van chronische nierziekte. Chronische nierziekte is op zichzelf geassocieerd met een verhoogd risico op een myocardinfarct: HR: 2,41 (95% BI: 1,73 – 3,36). De auteurs noemen als beperking van deze studie dat de myocardinfarcten niet zijn bevestigd. Er werd namelijk alleen gebruik gemaakt van ICD-codes. Daarnaast bestond de studiepopulatie voor 98% uit mannen.
ref. 5 Durand M et al. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57:245-53	studie n=296	In deze case-controlstudie werden 125 myocardinfarctcases gematcht (waarvan 45 abacavirgebruikers) met 1084 HIV-positieve controles (waarvan 251 abacavirgebruikers). Abacavirblootstelling was geassocieerd met een verhoogd risico op een myocardinfarct: OR 1,79 (95% BI: 1,16 – 2,76). Specifiek voor recente blootstelling was er sprake van een OR van 1,72 (95% BI: 1,10 – 2,71). Er is in dit onderzoek niet gekeken naar cumulatieve blootstelling. De auteurs geven ook aan dat het verhoogde risico minimaal is vergeleken met traditionele risicofactoren zoals roken, familiegeschiedenis, hypertensie, diabetes en dyslipidemie.
ref. 6 Ribaud HJ et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. Clin Infect Dis. 2011;52:929-40	studie n=1704	Er werd in deze observationele cohortstudie geen bewijs gevonden voor een verhoogd risico op een myocardinfarct bij gebruik van abacavir. Na een periode van 1 jaar was er sprake van een gecorrigeerde HR van 0,7 (95% BI: 0,2 – 2,6). Na een periode van 6 jaar was de gecorrigeerde HR 0,6 (95% BI: 0,3 – 1,4). Hoewel het risico afnam gedurende de tijd was er geen bewijs voor een tijdsafhankelijk effect. De auteurs noemen als beperking van deze studie dat er in totaal maar 36 myocardinfarcten optraden gedurende de 6 jaar (17404 persoonsjaren) follow-up.
ref. 7 Lang S et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. Arch Intern Med. 2010;170:1228-38.	studie n=onbekend	Deze case-control studie maakte gebruik van de Franse ziekenhuisdatabase. Cases (n=289) waren HIV-patiënten die tussen januari 2000 en december 2006 een eerste bevestigd of waarschijnlijk myocardinfarct doormaakten. In totaal werden 884 controles gematcht voor leeftijd, geslacht en ziekenhuis. Recent kortdurend gebruik van abacavir was geassocieerd met een verhoogd risico op een myocardinfarct in de totale populatie: OR 2,01 (95% BI: 1,11 – 3,64). Langdurig, recent gebruik en kort- en langdurig gebruik in het verleden werden daarentegen niet geassocieerd met een verhoogd risico. Als werd gekeken naar een subgroep van patiënten die geen cocaïne of intraveneuze drugs kregen bleek het risico niet significant verhoogd: OR 1,27 (95% BI: 0,64 – 2,49). Cumulatieve blootstelling was niet geassocieerd met een verhoogd risico op een myocardinfarct: OR 0,97 (95% BI: 0,86 – 1,10). Bovendien kwamen de cardiovasculaire risicofactoren vaker voor bij de cases dan bij de controles. Ook het aantal risicofactoren was groter voor de cases dan voor de controles. De auteurs geven aan dat een relatie tussen het risico op een myocardinfarct en gebruik van abacavir niet als causaal kan worden beschouwd.

ref. 8 Worm SW et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis 2010;201:318-30.	studie n=onbekend	Uit deze observationele studie blijkt dat recente blootstelling aan abacavir is geassocieerd met een verhoogd risico op een myocardinfarct: RR 1,70 (95% BI: 1,17-2,47). Voor cumulatieve blootstelling is het effect niet significant: RR 1,07 (95% BI: 1,00-1,14). De auteurs geven aan dat de totale incidentie van een myocardinfarct laag is en dat nadelen altijd moeten worden afgewogen tegen de voordelen van de therapie.
ref. 9 Obel N et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. HIV Md 2010;11:130-6.	studie n=1761	Deze prospectieve cohortstudie bestond uit alle Deense HIV-geïnfecteerde patiënten tussen 1995 en 2005 (n=2952). Patiënten die voorafgaand aan de start van therapie een myocardinfarct hadden doorgemaakt, werden geëxcludeerd. De incidentie voor ziekenhuisopname als gevolg van een myocardinfarct was 2,4 per 1000 persoonsjaren voorafgaand aan de start van abacavir. Na start van abacavir was die 5,7 per 1000 persoonsjaren. Na correctie voor mogelijke confounders leverde dit een RR op van 2,00 (95% BI: 1,07 – 3,76). Het RR veranderde nauwelijks als werd gekeken naar verschil in duur van behandeling of periode van gebruik (gebruik recent of in het verleden). Voor diagnose van een myocardinfarct moesten de onderzoekers zich baseren op gegevens opgenomen in de medische databases. Omdat werd gekeken naar ziekenhuisopname als gevolg van een myocardinfarct, werden de patiënten die al overleden vóór ziekenhuisopname gemist in dit onderzoek. Daarnaast was er geen informatie beschikbaar over risicofactoren voor ischemische hartziekten.
ref. 10 Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy(SMART)/INSIGHT et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS 2008;22:F17-24.	studie n=1118	In dit onderzoek werd abacavir vergeleken ten opzichte van elke willekeurig andere NRTI (met uitzondering van didanosine). Huidig gebruik van abacavir was geassocieerd met een verhoogd risico op een myocardinfarct: gecorrigeerde HR 4,25 (95% BI: 1,39 – 13,0) ten opzichte van behandeling met andere NRTI's (excl. didanosine).
ref. 11 D:A:D Study Group et al. 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.	studie n=onbekend	Prospectief observationeel onderzoek bij 33347 HIV-patiënten die gedurende gemiddeld 5 jaar werden gevolgd. Bij 517 hiervan trad een myocardinfarct op. Er werd een verband gevonden met recent gebruik (huidig gebruik of gebruik binnen 6 maanden vóór het myocardinfarct) van abacavir: RR 1,90 (95% BI: 1,47 – 2,45) ten opzichte van patiënten zonder recent gebruik. Na correctie voor het 10-jaarsrisico op een coronaire hartziekte bedroeg het RR 1,89 (95% BI: 1,47 – 2,45). Voor gebruik langer dan 6 maanden voorafgaand aan het myocardinfarct werd geen verband gevonden. Ook voor cumulatief gebruik werd geen verband gevonden.

ref. 12 SPC Ziagen (abacavir) 10-05-2016 e.a.*	<u>Waarschuwing:</u> In observationele studies is een verband aangetoond tussen het optreden van een myocardinfarct en het gebruik van abacavir. De patiënten die zijn onderzocht waren voornamelijk eerder behandeld met antiretrovirale therapie. Gegevens uit klinische studies lieten een beperkt aantal myocardinfarcten zien; een kleine risicotoename kon hiermee niet worden uitgesloten. In totaliteit vertoonden de beschikbare gegevens uit de observationele studies en uit de gerandomiseerde studies enige inconsequenties, waardoor een causaal verband tussen de abacavir-behandeling en het risico op het optreden van een myocardinfarct noch kan worden bevestigd, noch kan worden weerlegd. Tot op heden is er geen algemeen aanvaard biologisch mechanisme dat een mogelijke risicotoename kan verklaren. Bij het voorschrijven van Ziagen moet actie worden genomen om alle te beïnvloeden risicofactoren (zoals bijvoorbeeld roken, hypertensie en hyperlipidemie) zoveel mogelijk te minimaliseren.
--	---

* SPC Trizivir (abacavir + lamivudine + zidovudine) 28-04-2016, SPC Triumeq (abacavir + dolutegravir + lamivudine) 31-03-2016, SPC Kivexa (abacavir + lamivudine) 09-03-2016, SPC Iviverz (abacavir + lamivudine)

Opmerkingen:

-

Datum literatuursearch: 18-5-2016

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	11-10-2016