

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

man, at færre end 10% af de »sikkert« lipodystrofe hiv-patienter havde »ren« fænotypisk lipoatrofi [8].

Perspektiver

Med scoringssystemet fra LDCase Definition Study er der opnået det redskab, der kan udgøre grundlaget for design af fremtidige studier til belysning af den eller de molekylærbio-logiske mekanismer, som bidrager til patogenesen ved lipo-dystrofi. Klassifikationskriterier vil samtidig give et bedre grundlag for ved epidemiologiske studier at estimere prævalens og incidens af HALS. Der vil være behov for udvikling af et scoringssystem, der indeholder såvel en graduering af de fænotypiske forandringer som de metaboliske ændringer, før man med sikkerhed kan vurdere data fra prospektive, randomiserede og kontrollerede behandlingsundersøgelser.

Korrespondance: Steen B. Haugaard, Infektionsmedicinsk Afdeling og Endokrinologisk Klinik, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: sbhau@dadlnet.dk

Antaget den 29. juli 2003.

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling og Endokrinologisk Klinik.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlisten ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F58.
2. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:50-5.
3. Boufassa F, Dulloust A, Lascaux AS et al. Lipodystrophy in 685 HIV-1-treated patients: influence of antiretroviral treatment and immunovirological response. *HIV Clin Trials* 2001;2:339-45.
4. Carter VM, Hoy JF, Bailey M et al. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: it all depends on the definition. *HIV Med* 2001;2:174-80.
5. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-8.
6. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000;14:37-49.
7. Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4845-56.
8. Carr A, Emery S, Law M et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726-35.
9. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-10.
10. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.

Kontrol og behandling af hiv-associeret lipodystrofisyndrom og relaterede metaboliske komplikationer

Birgitte Rønde Hansen, Steen B. Haugaard, Jens Ole Nielsen, Sten Madsbad, Johan Iversen & Ove Andersen

Højaktiv antiretroviral terapi (HAART) har markant reduceret mortaliteten og morbiditeten hos hiv-positive patienter. Imidlertid er der parallelt med introduktionen af HAART rapporteret om ændret fedtfordeling og et stigende antal metaboliske komplikationer. Et panel nedsat af Det Internationale AIDS-samfund, USA, har netop udgivet rekommandationer for vurdering, monitorering og behandling af hiv-patienter med metaboliske komplikationer [1]. Rekommandationerne hviler på publicerede og upublicerede studier og abstrakter præsenteret på kongresser og møder fra 1997 til 2002. Denne statusartikel er baseret på ovennævnte artikel og en litteraturgennemgang af peer-reviewed artikler.

Baggrund

Hos patienter i HAART, hvori indgår proteasehæmmer (PI), ses nu i modsætning til før introduktion af HAART ofte ned-

sat glukosetolerance og insulinfølsomhed, men sjældent forhøjet fastebloodglukose. Brug af PI i HAART har endvidere sammenfald med øget plasmatriglycerid (TG) og øget *low density lipoprotein* (LDL)-kolesterol, afhængig af hvilken PI der bruges. *High density lipoprotein* (HDL)-kolesterol viser ingen ændringer, der er sammenfaldende med PI.

Asymptomatisk hyperlaktatæmi (P-laktat >2 mM) ses hos 8-21% af hiv-patienterne i nukleosid-reverse transkriptase-hæmmer (NRTI)-behandling, mens symptomatisk hyperlaktatæmi og laktacidose er sjælden (ca. 2% og <1%).

Hiv-associeret lipodystrofi (HALS) er karakteriseret ved en række abnormiteter i fedtdistributionen og er beskrevet med en vekslende prævalens på 8-84% hos hiv-patienter, der modtager HAART.

Der er rapporteret om en sammenhæng mellem HALS og såvel PI som NRTI.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Monitorering

Det anbefales at måle fastebloodglukose før og efter opstart af moderne antiretroviral behandling (3-6 måneder efter start og herefter årligt). Ved kendte risikofaktorer for type 2-diabetes mellitus (DM) kan man endvidere foretage oral glukosebelastning. Rutinemæssig måling af fasteinsulin og C-peptid kan ikke anbefales. DM og nedsat glukosetolerance defineres som for hiv-negative patienter.

Det anbefales at måle lipidstatus i form af faste-TG, totalcholesterol, HDL-kolesterol og LDL-kolesterol før påbegyndelse af HAART, efter 3-6 måneder og herefter mindst en gang årligt samt ved skift i antiretroviral terapi. Hyppigere kontrol tilrådes ved forhøjede værdier, eller hvis man initierer en lipid-sænkende behandling efter gængse retningslinjer.

Man kan ikke anbefale rutine-monitorering af laktat ved hver ambulant kontrol, idet den positive prædiktive værdi af forhøjet plasmalaktat er lav. Patienter med laktatacidose har (næsten) altid kliniske tegn herpå, hvorfor laktatscreening næppe er omkostningseffektiv hos HAART-behandlede hiv-patienter. Kontrol af laktat bør foretages hos patienter før start af HAART samt hos patienter, som har symptomer og kliniske eller parakliniske fund, der er forenelige med laktatacidose.

Indtil årtusindskiftet havde hverken billeddiagnostiske metoder (CT, MR og DEXA), bioimpedans, UL eller antropometri endnu vist tilstrækkelig sensitivitet, specificitet eller prædiktiv værdi til at kunne anbefales til monitorering, formentlig betinget af en manglende konsensus om diagnostiske kriterier samt et publikationsbias, hvor man de første år har fokuseret meget på PI som årsag til den ændrede fedtfordeling. I det netop publicerede LD Case Definition Study [2] og endnu upublicerede data anbefaler man objektivisering i form af billeddiagnostisk monitorering. Metodevalg og monitoreringshyppighed vil afhænge af lokale forhold. Vi foreslår på baggrund af litteraturgennemgang og egne data, at man inddrager DEXA-helkropsscanninger ved diagnosetidspunkt, ved start af HAART og herefter en gang årligt (**Tabel 1**).

Behandling

Har patienten nedsat glukosetolerance, DM eller er familiært disponeret, kan man overveje at undgå PI og substituere med NRTI som abacavir eller non-nukleosidrevers transkriptasehæmmer (NNRTI), da disse i studier har vist sig at kunne øge insulinfølsomhed [3, 4]. Hvis kriterierne for DM er opfyldt,

- En kausal behandling af HALS er ikke fundet.
- Med udgangspunkt i en rapport fra Det Internationale AIDS-samfund, USA:
 - a) foreslås monitoreringsalgoritme af hiv-metaboliske komplikationer,
 - b) gennemgås behandling af hiv-metaboliske komplikationer.

skal de sædvanlige retningslinjer for behandling af denne sygdom følges. I små studier af hiv-positive i HAART, har metformin haft en gunstig effekt på insulinfølsomhed, livvæde, blodtryk og kardiovaskulær risiko [5].

Indtil data angående langtidsvirkningerne af ændringerne i lipidniveau hos hiv-positive foreligger, må ændringer i lipidprofil vurderes sammen med andre kardiovaskulære risikofaktorer. Beslutning om intervention må baseres på den enkelte patients hiv-prognose og kardiovaskulære risiko. National Cholesterol Education Program (NCEP) III guidelines (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>) kan benyttes til identificering af risikopatienter. Hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer kan man overveje at undgå PI som initial behandling. Ved abnorm lipidstatus anbefales livsstilsændringer. Hos patienter, hvor dette ikke har effekt eller er relevant, kan medikamentel behandling initieres. Ved forhøjet triglycerid anbefales opstart af fibrater. Ved forhøjet LDL-kolesterol anbefales det at forsøge med statinerne pravastatin eller atorvastatin, idet interaktioner med PI-præparater (særlig ritonavir og saquinavir) skal iagttages.

Samtidig behandling med statinerne simvastatin eller lovastatin og en PI er kontraindiceret. Behandling med ritonavir/saquinavir øger plasmastativastatin tredivefold.

Ved laktatacidose, laktat >10 mmol/l eller symptomer ved et signifikant forhøjet laktat anbefales pausering af antiretroviral behandling. Kombinationsbehandling med NNRTI og PI kan genoptages efter normalisering af laktat. Behandling med anden NRTI under tæt monitorering af laktat kan ligeledes overvejes. Hos symptomatiske patienter, der har kun let forhøjet laktat og er i behandling med NRTI, kan behandlingen fortsættes under jævnlig monitorering af laktat. Behandling af fedtdistributionsabnormiteter har endnu ikke vist noget gennembrud, til trods for at en række terapeutiske tiltag har været forsøgt. Her skal kort redegøres for de konklusioner, der kan drages ud fra gennemførte og igangværende undersøgelser af behandling af lipodystrofi hos hiv-patienter.

1. Motion: Moderat aerob og statisk træning tolereres af hiv-patienter uden at influere på den virale kontrol. I et pilotstudie har man vist, at HALS-patienter med trunkal fedtakkumulation reducerer dette fedtdepot efter gennemførelse af et kombineret aerobt og statisk træningsprogram.

Tabel 1. Monitoreringsalgoritme for hiv-patienter.

Tid	Faste-blodglukose	Glukose-belastning	Lipidstatus	Laktat	DEXA-skanning
Diagnosetidspunkt					X
Før behandlingsstart . . . X			X	X	X
Ved behandlingsskift . . . X			X		
3-6 måneder efter start eller skift X			X		
Herefter årligt X			X		X
Ved behov		X	X	X	X

2. Diæt: Reduceret indtag af mættede fedtsyrer, simple kulhydrater og alkohol kan forsøges, men evidens for effekt på lipodystrofi savnes.
3. Glitazoner: Rosiglitazon er i et mindre studie vist at øge den subkutane fedtmasse og reducere den viscerale fedtmasse hos HALS-patienter [6]. Dette har dog ikke kunnet eftervises i et randomiseret studie [7]. Større studier er undervejs.
4. Metformin: I studier har man vist at metformin har en positiv effekt på glukosemetabolismen, men reducerer mængden af fedtvæv og forværrer subkutan perifer lipoatrofi hos HALS-patienter [5].
5. Testosteron: Hos hiv-negative, abdominalt obese mænd med nedsat plasmatestosteron og insulinresistens har testosteronbehandling forbedret insulins virkning formodentlig medieret via en reduktion af visceral abdominal fedtmasse. Før HAART sås der nedsat androgenniveau hos hiv-positive mænd, men efter introduktion af HAART er det vist, at plasmatestosteron generelt er normaliseret [8]. Indtil dato er der ikke fremkommet data vedrørende behandling med testosteron af lipodystrofi hos HALS-patienter.
6. Væksthormon: Væksthormonbehandling i høj dosering har vist sig at kunne reducere abdominalfedme, men giver svære bivirkninger og kan derfor ikke i de anvendte doser anbefales til behandling af lipodystrofi [9]. Der er igangværende studier med væksthormon i lavere dosering.
7. Ændring af antiretroviral terapi: Perifert lipoatrofiske hiv-patienter er rapporteret at have en lille objektiv bedring efter substitution af stavudin (NRTI) eller zidovudin (NRTI) med det potentielt mindre mitokondrietoksiske NRTI, abacavir, selv om effekten ikke var klinisk signifikant [10]. Derimod synes substitution af PI med NRTI eller NNRTI ikke at reducere fedtakkumuleringen.

Konklusion

Først inden for de seneste år er metaboliske komplikationer ved antiretroviral behandling blevet erkendt som et klinisk problem. Med baggrund i nye data foreslås en algoritme til monitorering af hiv-positive patienter. Under behørig hensyntagen til den enkelte patients prognose, kan behandling af metaboliske komplikationer initieres sideløbende med monitorering. Ud over behandling af diabetes mellitus efter sædvanlige retningslinjer samt af hyperlipidæmi med lipidreducerende midler er der imidlertid endnu ikke evidens for betydelige behandlingstiltag. Der er et uændret stort behov for studier, hvor man prospektivt belyser HALS og de med HALS og HAART relaterede metaboliske komplikationer.

Korrespondance: Birgitte Rønde Hansen, Infektionsmedicinsk Afdeling 144, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: brhansen@dadlnet.dk

Antaget den 31. juli 2003.

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling og Endokrinologisk Klinik.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Schambelan M, Benson CA, Carr A et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:257-75.
2. Carr A, Emery S, Law M et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726-35.
3. Martinez E, Conget I, Lozano L et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999;13:805-10.
4. Walli RK, Michl GM, Bogner JR et al. Improvement of HAART-associated insulin resistance and dyslipidemia after replacement of protease inhibitors with abacavir. *Eur J Med Res* 2001;6:413-21.
5. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:472-7.
6. Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:163-70.
7. Hannele Y, Sutinen J, Silveira A et al. Regulation of plasma PAI-1 concentrations in HAART-associated lipodystrophy during Rosiglitazone therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:688-94.
8. Collazos J, Martinez E, Mayo J et al. Sexual hormones in HIV-infected patients: the influence of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:934-7.
9. Engelson ES, Glesby MJ, Mendez D et al. Effect of recombinant human growth hormone in the treatment of visceral fat accumulation in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:379-91.
10. Carr A, Workman C, Smith DE et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:207-15.