

# Pegylet interferon- $\alpha$ til behandling af kronisk hepatitis C

Nina M. Weis, Henrik Bygum Krarup & Peter Skinhøj

## Resumé

Interferon- $\alpha$  har siden begyndelsen af 1990'erne været en vigtig komponent i behandlingen af kronisk hepatitis C. Den terapeutiske effekt har været begrænset, bl.a. fordi interferon- $\alpha$  hurtigt metaboliseres i organismen. Binding af polyætylenglykolenheder til proteiner, som f.eks. interferon- $\alpha$ , beskytter proteinerne mod nedbrydning og øger dermed deres terapeutiske effekt. I denne oversigtsartikel orienteres om anvendelsen af pegylet interferon- $\alpha$  i behandlingen af patienter med kronisk hepatitis C.

Hepatitis C-virus (HCV) er et RNA-virus, der tilhører *Flaviviridae*-familien. Virusset blev molekylærbiologisk identificeret i 1989 [1] og er siden blevet opdelt i seks genotyper [2]. Genotypen har ikke indflydelse på sygdommens spontane forløb, men ved genotype 1 ses et ringere behandlingsrespons. Inden for den enkelte genotype består HCV af en population af tæt relaterede, men alligevel forskellige virus, såkaldt quasi-species [3]. HCV har en udtalt evne til at mutere og derved forandre overflade. Denne evne menes at være en del af årsagen til, at infektionen oftest bliver kronisk [4, 5] og vanskeliggør udvikling af vaccine og behandling.

HCV er en af de hyppigste årsager til kronisk leversygdom. WHO estimerer, at cirka 3% af verdens befolkning, svarende til cirka 170 mio. mennesker, er inficeret med HCV [6]. Der er cirka 11.000 HCV-inficerede personer i Danmark, hvoraf cirka 200 årligt skønnes at være behandlingskrævende [7]. Mere end 50% forårsages af HCV-genotype 1 og ca. 30% af HCV-genotype 3.

Smitte sker med inficeret blod. I industrialiserede lande sker smitte hyppigst ved intravenøst stofmisbrug. I lande, hvor screening af blod og blodprodukter ikke er indført, sker smitte ved transfusion. Smitte sker sjældent ved nålestiksheld, vertikalt fra mor til barn eller ved seksuel kontakt.

Den akutte HCV-infektion er oftest asymptomatisk. Kun 20-40% helbredes spontant, hos de resterende udvikles en kronisk infektion. 20-30% af dem, der får en kronisk infektion, vil i løbet af 20-30 år få cirrose, og 1-4% af dem, der har cirrose, vil årligt få hepatocellulært karcinom (HCC) [8]. Alder på smittetidspunktet, mandligt køn, et stort dagligt alkoholforbrug eller koinfektion med hepatitis B-virus eller human immundefekt virus (hiv) er faktorer, der kan fremme sygdomsudviklingen [9-12].

## Diagnostik

Hovedparten af patienterne vil være klinisk raske, men vil biokemisk manifestere sig ved forhøjet alaninaminotransfe-

rase (ALAT), ofte intermitterende [13]. Antistoffer mod HCV (anti-HCV) i serum er udtryk for, at patienten enten har eller har haft hepatitis C. Ved samtidig forekomst af HCV-RNA har patienten infektion. Kronisk infektion defineres som gentagen positiv HCV-RNA i mere end seks måneder. Der er ikke nogen lineær sammenhæng mellem graden af hepatitis C og værdien af HCV-RNA. Histologiske forandringer påvist ved leverbiopsi vil vise sig som inflammation og/eller fibrose, eventuelt cirrose eller HCC. Forhøjet  $\alpha$ -feto-protein indikerer cirrose  $\pm$  HCC.

## Måling af behandlingseffekt

Respons på behandling måles biokemisk som fald i ALAT, virologisk som fald i HCV-RNA på  $\geq 2$  log af startværdien [14] og histologisk som forbedring/normalisering af forandringer i leveren [15]. Siden 1997 har effekten af behandling i kliniske studier været målt enten ved afsluttet behandling (*end-of-treatment response*, ETR) eller 24 uger efter behandlingsophør (*sustained response*, SR).

Biokemisk effekt måles som normalisering af ALAT og virologisk effekt defineres som tab af HCV-RNA (*end of treatment virologic response* [ETVR] eller *sustained virologic response* [SVR]) [16, 17]. Efterfølgende har SVR vist sig at være forbundet med den bedste kliniske effekt [18]. Histologisk respons vurderes ved parrede præ- og postbehandlingsleverbiopsier. Histopatologiske scoringssystemer som Metavir og Knodell anvendes til beskrivelse af den patologiske progression af kronisk hepatitis C, mens et fald  $\geq 2$  i Hepatitis Activity Index (HAI) anvendes til vurdering af behandlingsrespons [15].

Ikke tidligere behandlede patienter kaldes behandlings-naive, patienter med ETR, der efterfølgende inden for de følgende 24 uger igen bliver HCV-RNA-positive, kaldes *relapsers*, og patienter, der ikke responderer på behandling, kaldes *non-responders*.

## Interferon- $\alpha$

Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) er en gruppe cytokiner med en række antivirale, antiproliferative og immunmodulerende effekter. Den nøjagtige betydning af disse in vivo- og in vitro-egenskaber ved den kliniske situation er dog uafklaret [19]. IFN- $\alpha$  har siden begyndelsen af 1990'erne været en essentiel komponent i behandlingen af kronisk hepatitis C.

Det absorberes hurtigt ( $t_{1/2}=2,3$  timer) og når maksimal plasmakoncentration i løbet af 1-8 timer. Koncentrationen falder herefter hurtigt, og stoffet kan ikke måles efter 24 timer.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTARTIKEL

Behandlingen gives som subkutan injektion, og på grund af den hurtige elimination fra organismen er det nødvendigt at den gives tre gange ugentlig.

### Behandlingseffekt af IFN- $\alpha$ uden og med ribavirin i kliniske studier

Behandling med IFN- $\alpha$  i 24 eller 48 uger medfører et SVR på mindre end 20% [20] og en del bivirkninger, specielt på tidspunkterne for maksimal koncentration [21]. For patienter med genotype 1-infektion er behandlingseffekten cirka 10% [22, 23]. Monoterapi af patienter med kronisk hepatitis C med dosering tre gange ugentlig må i dag anses for at være obsolet.

Ribavirin (RBV) er en purinnukleosidanalog, som har været anvendt i kombination med IFN- $\alpha$  siden 1998. Stoffet har antiviral effekt over for et bredt spektrum af RNA- og DNA-virus, uden at man nøjagtigt ved, hvordan det i kombination med IFN- $\alpha$  virker ved behandling af patienter med kronisk hepatitis C [24]. Indtil nu har standardbehandling været vægtjusteret: 1.000 mg p.o. dagl. ved vægt  $\leq 75$  kg; 1.200 mg p.o. dagl. ved vægt  $> 75$  kg. Kombinationsbehandling af IFN- $\alpha$  og RBV i 48 uger har øget behandlingseffekten til 38-43%, men for genotype 1 kun til 28% [22, 23].

### Pegylet IFN- $\alpha$

Polyætylenglykol (PEG) er et molekyle, som kan polymeriseres til lange, lige eller forgrenede kæder, som bindes til protein ved en proces, der kaldes pegylering. Pegylerede proteiner er beskyttet mod nedbrydning ved proteolyse og opnår derfor en længere halveringstid og en længere biologisk aktivitet end nonpegylerede proteiner [25]. Jo større det pegylerede molekyle er, jo bedre modstår det renal udskillelse [26]. PEG-kæder kan bindes til et eller flere steder på proteinmolekylet. Et enkelt bindingssted er at foretrække, fordi overdreven pegylering på eller omkring det aktive bindingssted på proteinmolekylet vil nedsætte stoffets aktivitet [27]. Pegyleret IFN- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ) dannes ved en kovalent binding mellem rekombinant IFN- $\alpha$  og PEG, hvorved PEG lokaliserer sig omkring IFN-molekylet og beskytter det mod enzymatisk nedbrydning. Resultatet er, at behandlingen kan reduceres fra tre ugentlige injektioner til én ugentlig injektion. Binding af PEG til IFN- $\alpha$  har optimeret den farmakologiske aktivitet af IFN- $\alpha$ .

### PEG-interferon- $\alpha$ i kliniske studier

Der er publiceret fem randomiserede multicenterstudier af behandling i 48 uger af behandlingsnaive, voksne patienter med kronisk hepatitis C. Tre for PEG-IFN- $\alpha$  versus IFN- $\alpha$  [28-30] og to af kombinationsbehandling med PEG-IFN- $\alpha$ /RBV versus IFN- $\alpha$ /RBV [31, 32]. I et endnu ikke publiceret studie blev effekten af PEG-IFN- $\alpha$ /RBV undersøgt i enten 24 uger eller 48 uger med RBV enten 800 mg eller standardbehandling 1.000/1.200 mg [33]. I alle studier blev patienterne fulgt i 24 uger efter behandlingsophør. Alle analyser af behandlingseffekt er udført som *intention-to-treat*-analyser.

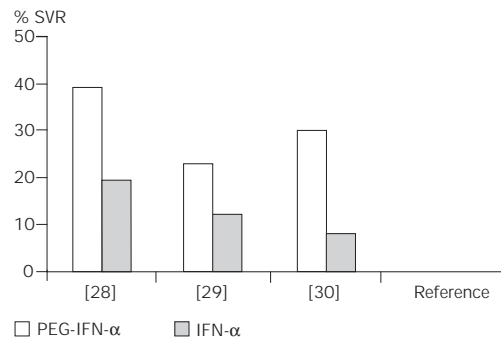


Fig. 1. Behandlingseffekt, illustreret som procent af alle behandlede, der opnår vedvarende (sustained) virologisk respons (SVR) i tre studier, hvor hhv. 531, 1.219 og 1.121 patienter [28-30] blev randomiseret til behandling med enten pegyleret interferon- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ) eller interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

*Zeuzem et al* [28] viste for 531 patienter, at monoterapi med 180  $\mu$ g PEG-IFN- $\alpha$ -2a (40 KD)  $\times$  1 ugentl. i 48 uger versus behandling med 6 MIU IFN- $\alpha$ -2a  $\times$  3 ugentl. i 12 uger og derefter 3 MIU  $\times$  3 ugentl. i 36 uger resulterede i et SVR på hhv. 39% og 19% (Fig. 1). For non-genotype 1 var SVR for PEG-IFN- $\alpha$  28%.

*Lindsay et al* [29] randomiserede 1.219 patienter til enten 3 MIU IFN- $\alpha$ -2b  $\times$  3 ugentl. eller 0,5, 1,0 eller 1,5  $\mu$ g/kg PEG-IFN- $\alpha$ -2b  $\times$  1 ugentl. Alle tre PEG-IFN- $\alpha$ -2b-doser øgede signifikant ETVR og SVR ( $p < 0,042$ ) sammenlignet med IFN- $\alpha$ -2b (Fig. 1). Både for dosis på 1,0  $\mu$ g/kg og 1,5  $\mu$ g/kg var effekten dobbelt så høj som for IFN- $\alpha$ -2b; hhv. 25% og 23% versus 12% ( $p < 0,001$ ). I modsætning til ETVR var der ingen forskel på effekten af de to doser PEG-IFN- $\alpha$ -2b målt ved SVR. Opnåelse af SVR var positivt associeret med to faktorer ( $p < 0,001$ ): HCV-non-genotype 1 og virusmængde  $< 2$  mio. kopier/ml ved undersøgelsens start.

*Heathcote et al* [30] randomiserede 271 patienter med cirrose eller fibrose til behandling med 3 MIU IFN- $\alpha$ -2a  $\times$  3 ugentl. eller 90  $\mu$ g eller 180  $\mu$ g PEG-IFN- $\alpha$ -2a  $\times$  1 ugentl. Målt som SVR var effekten af 180  $\mu$ g det dobbelte af 90  $\mu$ g og fire gange den af IFN- $\alpha$ , hhv. 30%, 15% og 8% (Fig. 1).

Effekten for patienter med cirrose var fire gange højere for patienter, der blev behandlet med PEG-IFN- $\alpha$ -2a, end for patienter, der blev behandlet med IFN- $\alpha$ -2a (32% versus 7%). For patienter med genotype 1 var behandlingseffekten målt som SVR hhv. 13%, 5% og 2%; for patienter med nongenotype 1 var den 51%, 29% og 21% for hhv. 180  $\mu$ g, 90  $\mu$ g PEG-IFN- $\alpha$ -2a og IFN- $\alpha$ -2a.

*Manns et al* [31] randomiserede 1.530 patienter til enten få 1,5  $\mu$ g/kg PEG-IFN- $\alpha$ -2b  $\times$  1 ugentl. med 800 mg RBV dagl. eller 1,5  $\mu$ g/kg PEG-IFN- $\alpha$ -2b  $\times$  1 ugentl. i fire uger, hvorefter 0,5  $\mu$ g PEG-IFN- $\alpha$ -2b  $\times$  1 ugentl. med 1.000-1.200 mg RBV dagl. eller 3 MIU  $\times$  3 ugentl. IFN- $\alpha$ -2b med 1.000-1.200 mg RBV dagl. SVR var 54% for den høje dosis PEG-IFN- $\alpha$ -2b og 47% for de to øvrige behandlingsregimener (Fig. 2). For patienter med genotype 1, der fik 1,5  $\mu$ g/kg PEG-IFN- $\alpha$ -2b/RBV, opnåede 42% SVR. Patienter med genotype 2 eller 3 responderede med cirka 80% SVR, uanset behandlingsregimen (Fig. 3).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTARTIKEL

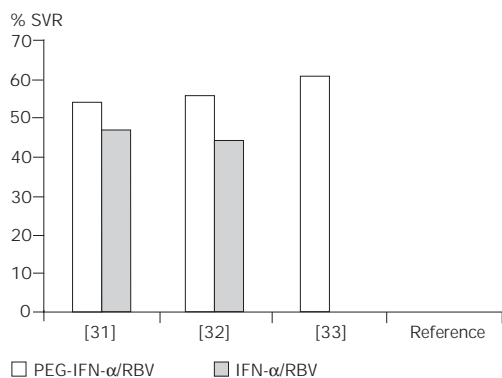


Fig. 2. Behandlingseffekt, illustreret som procent af alle behandlede, der opnår vedvarende virologisk respons (SVR) i to studier, hvor hhv. 1.530 og 1.121 patienter [31, 32] blev randomiseret til behandling med enten pegyleret interferon- $\alpha$ /ribavirin (PEG-IFN- $\alpha$ /RBV) eller interferon- $\alpha$ /ribavirin (IFN- $\alpha$ /RBV) samt et studie, hvor 1.284 patienter [33] blev behandlet med PEG-IFN- $\alpha$ /RBV.

Fried *et al* [32] randomiserede 1.121 patienter til enten 180  $\mu$ g PEG-IFN- $\alpha$ -2a $\times$ 1 ugtl./1.000-1.200 mg RBV eller 180  $\mu$ g PEG-IFN- $\alpha$ -2a $\times$ 1 ugtl./placebo eller 3 MIU IFN- $\alpha$ -2b $\times$ 3 ugtl./RBV. SVR var hhv. 56%, 29% og 44% (Fig. 2) og for genotype 1 og genotype 2/3 hhv. 46% og 76% (Fig. 3) for de patienter, der fik PEG-IFN- $\alpha$ -2a/RBV, versus dem, der fik IFN- $\alpha$ -2b/RBV, hvilket er som Manns *et al*'s resultater.

Hadziyannis [33] præsenterede på European Association for the Study of the Liver (EASL)'s årsmøde i 2002 data fra et studie af 1.284 patienter, der var randomiseret til en af fire behandlingsarme: 180  $\mu$ g PEG-IFN- $\alpha$ -2a $\times$ 1 ugtl. og enten 800 mg eller 1.000/1.200 mg RBV i enten 24 uger eller 48 uger. Der blev opnået et SVR på 61% for alle 436 patienter, der blev behandlet i 48 uger med PEG-IFN- $\alpha$ -2a/RBV 1.000/1.200 mg (Fig. 2). For genotype 1 var SVR 51%; hhv. 61% for genotype 1 med lav virusmængde og 46% for genotype 1 og høj virusmængde. For genotype 2 og 3 var SVR 78% ved behandling med 180  $\mu$ g PEG-IFN- $\alpha$ -2a og 800 mg RBV i 24 uger (Fig. 3). Effekten blev ikke forbedret ved hverken længere behandlingstid eller øget RBV-dosis. Blev patienterne delt i en cirrotisk og en noncirrotisk gruppe, opnåede 65% uden cirrose SVR mod kun 50% med cirrose.

### Histologisk respons

Når behandlingsgrupperne blev opdelt i henhold til SVR, relaps efter ETVR eller intet respons var forbedring i de histologiske forandringer forbundet med et SVR i Lindsay *et al*'s studie [29]. Patienter med SVR udviste hyppigere (77-90%) forbedring af den hepatiske inflammation end patienter med relaps efter ETVR (33-46%) eller patienter uden respons (33-41%).

I Heathcotes studie [30] fik 184 patienter foretaget parrede leverbiopsier. Heraf responderede 54% af dem, der fik 180  $\mu$ g med et histologisk respons, og hhv. 44% af dem, der fik 90  $\mu$ g, og 31% af dem, der fik IFN- $\alpha$ -2a. Det histologiske respons var korreleret til SVR idet hhv. 100%, 88% og 80% af patienterne, der blev behandlet med hhv. PEG-IFN- $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g, 90  $\mu$ g el-

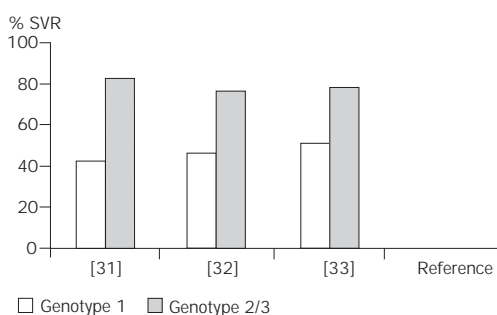


Fig. 3. Behandlingseffekt i relation til genotype 1 og 2/3, illustreret som procent af alle behandlede, der opnår vedvarende (*sustained*) virologisk respons (SVR) i to studier, hvor hhv. 1.530 og 1.121 patienter [31, 32] blev randomiseret til behandling med enten pegyleret interferon- $\alpha$ /ribavirin (PEG-IFN- $\alpha$ /RBV) eller interferon- $\alpha$ /ribavirin (IFN- $\alpha$ /RBV) samt et studie, hvor 1.284 patienter [33] blev behandlet med PEG-IFN- $\alpha$ /RBV.

ler IFN- $\alpha$ -2a, opnåede histologisk forbedring. Blandt patienter uden SVR opnåede hhv. 35%, 33% og 26% alligevel et histologisk respons.

### Tidlig måling af virusmængde forudsiger behandlingsresponsen

Jo tidligere i behandlingsforløbet patienten opnår tab af HCV-RNA, jo større er sandsynligheden for at opnå SVR. Kun få patienter med positiv HCV-RNA efter 12 uger opnår SVR [29, 30].

### Bivirkninger

IFN- $\alpha$  kan, både alene og anvendt i kombination med RBV, give influenzalignende bivirkninger med træthed, hovedpine, muskelsmerter og feber, inducere humørsvingninger og forværre depression. Desuden kan der ses forværring af autoimmun sygdom, hæmning af knoglemarven og irreversibel thyroideapåvirkning (både hypo- og hypertyreose). RBV kan forårsage hæmolytisk anæmi, som igen kan forværre nyre- eller hjerteinsufficiens.

Behandling med PEG-IFN- $\alpha$  forårsager ikke nogen nyttilkomne bivirkninger sammenlignet med IFN- $\alpha$ . For behandling med begge præparater gælder, at den afbrydes på grund af bivirkninger for 7-13% af patienterne. Der må lidt hyppigere foretages forbigående dosisreduktion ved behandling med PEG-IFN- $\alpha$  end ved IFN- $\alpha$ , hovedsagelig på grund af neutropeni (5% versus 2-3%) eller trombocytopeni (2-3% versus 0,3%). Patienter, der fik PEG-IFN- $\alpha$ , fik hyppigere muskelsmerter og inflammation i injektionsstedet end dem, der fik IFN- $\alpha$  [29].

### Monitorering

Monitorering under behandling er identisk for PEG-IFN- $\alpha$  og IFN- $\alpha$ . Forud for behandling udføres en objektiv undersøgelse, leverbiopsi, mhp. vurdering af histologiske forandringer og blodprøvekontrol (hæmoglobin, leukocyt- og differentieltælling, trombocytal, ALAT, bilirubin, international normaliseret ratio (INR), albumin, urat, kreatinin og elektrolytter,

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTARTIKEL

HCV-RNA,  $\alpha$ -føtoprotein og thyroideastimulerende hormon). Efterfølgende gentages klinisk kontrol og blodprøvetagning (dog ikke for  $\alpha$ -føtoprotein) i uge 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 og 12, derefter hver sjette uge under behandling og afsluttende i 4., 12. og 24. uge efter behandlingsophør.

**PEG-IFN- $\alpha$ -præparater i Danmark**

Der markedsføres i Danmark to forskellige PEG-IFN- $\alpha$ : Pegasys, som er IFN- $\alpha$ -2a bundet til et 40 KD stort, forgrenet PEG med en vedvarende serumkoncentration på 168 timer og metabolisering via leveren, og Pegintron, som er IFN- $\alpha$ -2b bundet til et 12 KD stort, lineært PEG med en halveringstid på 40 timer og en overvejende renal udskillelse [34]. Data fra et lille sammenlignende studie med enten PEG-IFN- $\alpha$ -2b eller IFN- $\alpha$ -2b viste, at de farmakodynamiske profiler af de to præparater var sammenlignelige, målt på bl.a. den kvalitative effekt på leukocytter, neutrofile granulocytter, trombocytter og oral temperatur [35]. En sammenligning af de to PEG-IFN- $\alpha$ -præparater foreligger ikke.

**Pris**

Prisen (AIP) for 48 ugers behandling af en person på 60 kg med PEG-IFN- $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g $\times$ 1 ugtl. er 77.280 kr. og for PEG-IFN- $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg $\times$ 1 ugtl. 82.998 kr., hvilket er 30.000-40.000 kr. mere end prisen for IFN- $\alpha$  3 MIU $\times$ 3 ugtl., som er ca. 43.000 kr. Prisen for 48 ugers behandling med RBV er 86.580 kr.

**Indikationer og kontraindikationer**

Formålet med behandling er eradikation af kronisk infektion for at forebygge irreversibel leverskade, cirrose eller HCC. PEG-IFN- $\alpha$  sammen med RBV er indiceret til behandling af voksne patienter, der har histologisk verificeret kronisk hepatitis C og forhøjet ALAT.

Det er (ligesom for IFN- $\alpha$ ) kontraindiceret at behandle patienter med PEG-IFN- $\alpha$ , hvis de enten lider af alvorlig psykiatrisk sygdom, har autoimmun sygdom, et aktivt misbrug (alkohol- eller stofmisbrug), ukontrolleret epilepsi, vanskelig kontrollerbar diabetes eller hypertension, er gravide eller har cirrose med leversvigt.

IFN- $\alpha$ /RBV er kontraindiceret i tilfælde af anæmi, hæmolyse, nyre- eller hjerteinsufficiens, cerebral vaskulær sygdom, gigt eller manglende forståelse for vigtigheden af at anvende kontraception [36].

**Konklusion og fremtidige perspektiver**

De resultater, der foreligger fra ovennævnte kliniske studier, viser en signifikant bedre effekt af behandling med PEG-IFN- $\alpha$  end med IFN- $\alpha$  og af PEG-IFN- $\alpha$ /RBV end IFN- $\alpha$ /RBV. Behandlingseffekten for monoterapi med PEG-IFN- $\alpha$  svarer til den, man opnår med kombinationsbehandling med IFN- $\alpha$ /RBV. SVR er fordoblet for alle patienter og firdoblet for patienter med cirrose. For patienter, der er behandlet med

PEG-IFN- $\alpha$ /RBV, øges SVR til halvanden gang det, der opnås med IFN- $\alpha$ /RBV og det firdobbelte for patienter med genotype 1.

Behandlingsresponsen kan forudsiges tidligt i behandlingen, og alle patienter, der ikke har responderet med enten et fald på  $\geq 2$  log af startværdien eller tab af HCV-RNA i behandlingsuge 12, bør ophøre med behandling, da den efter al sandsynlighed ikke vil have effekt. Imidlertid tyder de ovenfor refererede undersøgelser på, at der, uanset at patienten ikke opnår SVR, alligevel kan opnås histologisk respons, således at patienten evt. undgår at få HCC, eller at tidspunktet for eventuel HCC udsættes.

På baggrund af de foreliggende resultater og til trods for den øgede pris er der således ingen tvivl om, at PEG-IFN- $\alpha$  fremover bør erstatte IFN- $\alpha$  i behandlingen af patienter med kronisk hepatitis C.

Der må fortsat opretholdes en restriktiv, velovervejet indikationsstilling for behandling, da flertallet af patienterne ubehandlet har et benigt forløb, og elimination af kofaktorer, især alkoholmisbrug, også er af stor betydning for sygdommens forløb. Behandlingen bør derfor fortsat være centraliseret på nogle få infektionsmedicinske og gastroenterologiske afdelinger, hvor man er særlig interesseret. Der er endnu en del ubesvarede spørgsmål, som må undersøges i fremtidige studier. Specielt hvornår i forløbet af infektionen behandlingsforsøg er indiceret, hvilken dosis og behandlingsvarighed der er den optimale, og om der er forskel i behandlingseffekt på de to typer PEG-IFN- $\alpha$ , samt hvilken effekt man kan opnå blandt *non-responders* og *relapsers* til IFN- $\alpha$ -behandling.

Korrespondance: Nina M. Weis, Infektionsmedicinsk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.

Antaget den 13. maj 2003.

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling og Medicinsk Afdeling M, og H:S Rigshospitalet, Epidemifdeling M.

**Litteratur**

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
2. Simmonds P, Alberti A, Alter H et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994;19:1321-4.
3. Alter HJ. To C or not to C: these are the questions. *Blood* 1995;85:1681-95.
4. Ahmed A, Keeffe EB. Treatment strategies for chronic hepatitis C: update since the 1997 National Institutes of Health Consensus Development Conference. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(suppl 12-8).
5. Ferrari C, Urbani S, Penna A et al. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999;31 (suppl 1):31-8.
6. WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Vir Hepat* 1999;6:35-47.
7. Weis N, Kjærgaard LL, Krosgaard K et al. Kronisk hepatitis C. Kombinationsbehandling med alfa-interferon og ribavirin. MTV rapport. København: Statens Institut for Medicinsk Evaluering og Teknologivurdering, 2002.
8. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:345-385.
9. Wiky TE, McCarthy M, Breidi L et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-9.
10. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
11. Delladetsima JK, Rassidakis G, Tassopoulos NC et al. Histopathology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors. *J Hepatol* 1996;24:27-32.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

12. Bjørø K, Skaug K, Haaland T et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. *QJ Med* 1999;92:433-41.
13. Bruno S, Rossi S, Petroni ML et al. Normal aminotransferase concentrations in patients with antibodies to hepatitis C virus. *BMJ* 1994;308:697.
14. Fried MW, Shiffman KR, Reddy KR et al. Pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 2001;120:A55. Abstract 289.
15. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B et al. Hepatitis Activity Index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis. *Human Pathol* 2001;32:906-9.
16. EASL international consensus conference on hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
17. National institutes of health consensus development conference panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(suppl1):2S-10S.
18. Marcellin P, Boyer N, Gervais A et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
19. Patel K, McHutchinson. Peginterferon- $\alpha$ 2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1307-15.
20. Poynard T, Leroy V, Cohard M et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89.
21. Reddy RK, Modi MW, Pedder SP. Use of peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:571-86.
22. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
23. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomized trial of interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus  $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;352:1426-32.
24. Di Bisceglie AM, Mchutchinson J, Rice CM. New Therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:224-31.
25. He X-H, Shaw P-C, Tam S-C. Reducing the immunogenicity and improving the in vivo activity of trichosanthin by site-directed pegylation. *Life Science* 1999;65:355-68.
26. Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous admission to mice. *J Pharm Sci* 1994;83:62-9.
27. Bailon P, Berthold W. Polyethylene glycol-conjugated pharmaceutical proteins. *Pharm Sci Tech Today* 1998;1:352-6.
28. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
29. Lindsay K, Trepo C, Heintges T et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
30. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
31. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SG et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
32. Fried MW, Schiffman ML, Reddy R et al. Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
33. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. Data præsenteret på European Association of the Study of the Liver, Madrid, 2002. [www.easl.ch/maj2003](http://www.easl.ch/maj2003).
34. Perry CM, Jarvis B. Spotlight on peginterferon- $\alpha$ 2a (40KD) in chronic hepatitis C. *Biodrugs* 2002;163:213-7.
35. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R et al. Pegylated interferon- $\alpha$ 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-7.
36. Herrine SK. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;136:747-57.

# Hiv-associeret lipodystrofi

## Diagnostik, prævalens, patogenese og metaboliske komplikationer

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

I 1996 blev hiv-1-proteasehæmmere (PI) introduceret og i kombination med nukleosidanaloger (NRTI) benævnt høj-aktiv antiretroviral terapi (HAART). I de følgende år reduceredes prævalensen af aids-definerende sygdom med 90% og mortaliteten med 80%. I de seneste 5-6 år har hiv-patienter i HAART og de behandlende læger rapporteret om ændret fedtfordeling benævnt hiv-associeret lipodystrofi (HALS). HALS-patienter har typisk subkutan fedtatrofi lokaliseret til ansigtet og ekstremiteterne, og ofte ses der en samtidig intraabdominal fedtakkumulation (Fig. 1). Syndromet er associeret med insulinresistens og dyslipidæmi, og man forventer en øget risiko for udvikling af type 2-diabetes og kardio-vaskulære sygdomme.

Vi beskriver i denne statusartikel diagnostik, prævalens, metaboliske komplikationer, risikofaktorer og patogenese ved HALS.

### Diagnostik og prævalens

Kasuistisk blev ændret fedtfordeling i form af lipomatose første gang beskrevet i 1997 hos en patient i HAART. Som sygdomsændring blev HALS beskrevet af Carrs gruppe i starten af 1998 [1]. De fandt i en australsk kohorte af PI-behandlede, mandlige hiv-patienter (n=116), at 64% af patienterne efter gennemsnitlig 14 måneders PI-behandling havde fået betydelig perifer lipoatrofi i ansigtet og på ekstremiteterne i forhold til en kontrolgruppe af hiv-patienter, der ikke havde fået PI. HALS-patienterne havde forhøjede fastetriglycerid, total-kolesterol, fasteinsulin og C-peptid, men normalt faste-glukose. I efterfølgende arbejder er HALS fænotypisk hyppigst beskrevet ved en kombination af perifer fedtatrofi og intraabdominal fedtakkumulation (Fig. 1). I fem større prævalensstudier af HALS er den kombinerede lipodystrofi (*mixed type*) fundet i 38-54%, den isolerede perifere lipoatrofi i 25-34%,