

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- α 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 α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus α 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.
34. Perry CM, Jarvis B. Spotlight on peginterferon-alfa-2a (40KD) in chronic hepatitis C. *Biodrugs* 2002;163:213-7.
35. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R et al. Pegylated interferon- α 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%,

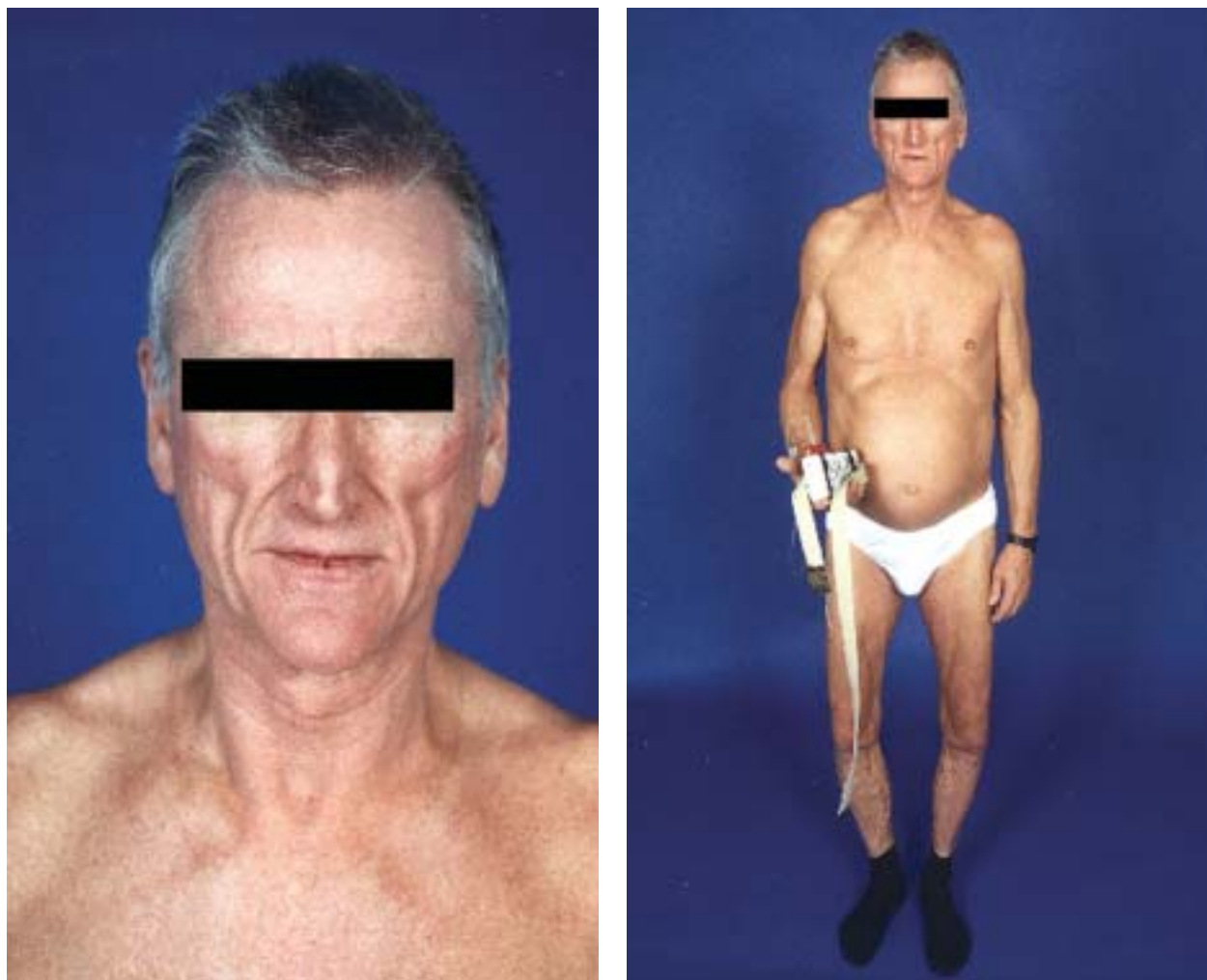


Fig. 1. Perifer fedtatrofi og central fedtakkumulation hos en hiv-patient i højaktiv antiretroviral terapi.

mens isoleret central fedtakkumulation er fundet i 13-34% af tilfældene [2-6]. Patienter med isoleret fedtakkumulation bliver sjældent accepteret som havende HALS.

Chen et al har for nylig gennemgået 22 arbejder, der inkluderede 3.114 patienter. HALS-prævalensen i vestlige kohorter varierede fra 8% til 84% med et gennemsnit på 42% [7]. Denne betydelige variation er formodentlig betinget af manglende konsensus om diagnosen. Hvis en prævalensrate på 42% lægges til grund for HALS blandt hiv-patienter i HAART, vil der i USA være ca. 125.000, i EU ca. 100.000 og i Danmark ca. 800 patienter med HALS.

Diagnosticeringen af HALS har primært været baseret på selvrapportering af fedtfordeling efter påbegyndelse af HAART. I de bedste studier er beskrivelserne baseret på spørgeskemaer indeholdende oplysninger om, hvorvidt patienten har fået tyndere ekstremiteter, mere tydelige vener, indsunke kinder, øget abdominalomfang, fedtakkumulation i nakken og subkutane lipomer samt lægens vurdering af, om patienten har mindst et af disse tegn på fedtomfordeling. I enkelte studier angives op til 98% konkordans i andre blot 50%

mellem patient- og lægerapportering om fedtforandringer. Rapporteringen er vanskeliggjort af en stor variation i den normale fedtfordeling mellem slanke og obese personer og den deraf store forskel i legemsopfattelse. Desuden sker fedtforandringerne over måneder og enkelte gange over år, hvilket komplicerer en tidlig diagnose især hos obese patienter og kvinder, der har en relativt øget subkutan fedtmasse. I en del studier har man ikke differentieret mellem tab af fedtmasse, som bl.a. ses hos patienter med *hiv-wasting* pga. sygdommen per se og en reel ændret fedtfordeling.

Tidligere casedefinerende studier har været små og har inkluderet patienter fra et begrænset geografisk område. I marts 2003 publicerede The HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group i *Lancet* et casedefinerende studie med 1.081 hiv-patienter fra 32 centre i en række vestlige lande [8]. På baggrund af 417 patienter med »sikre tegn« på HALS og 371 patienter uden tegn på HALS, rapporteret af såvel patienter som behandlere, har man konstrueret en relativ kompleks scoringsmodel, der inkluderer bestemmelse af intra/ekstra-abdominal fedtratio med CT, bestemmelse af trunkal/ekstre-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

mitetsfedtratio og underekstremitetsfedtprocent med DEXA, alder, køn, varighed af hiv-infektionen, klinisk stadie af hiv, talje-hofte-ratio, *anion-gap* og *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol. Modellen har en sensitivitet på 79% og en specificitet på 80% (scoringssystemet kan ses på <http://www.med.unsw.edu.au/nchecr>). Hvis man ikke inkluderer de billeddiagnostiske undersøgelser (CT og DEXA) reduceres sensitiviteten til 73% og specificiteten til 71%. Sidstnævnte giver modellen store begrænsninger som klinisk og epidemiologisk redskab. De risikofaktorer, LDCase Definition Study Group inkluderer i modellen, herunder hiv-infektionens varighed og sværhedsgrad, graden af immunrekonstitution i forbindelse med HAART, patienternes ernæringsmæssige tilstand, alder og køn, har alle været identificerede i tidligere tværnsnitsundersøgelser.

Metaboliske komplikationer

Patienter med fænotypisk lipodystrofi har i varierende grad metaboliske ændringer i form af dyslipidæmi og nedsat glukosetolerance eller insulinresistens. De metaboliske ændringer kan forekomme, før der observeres en ændring i fedtfordelingen. Hos patienter i effektiv HAART og især PI-behandlede har man i mange undersøgelser påvist forhøjede fasteværdier af insulin og C-peptid, hvorimod fasteglukose oftest findes normalt. Med hyperinsulinæmisk euglukæmisk clamp-teknik er der påvist nedsat insulinfølsomhed, og efter oral glukosebelastning er der fundet nedsat glukosetolerance hos HALS-patienter. Insulinresistens har hos hiv-negative patienter stærkt sammenfald med øget risiko for hjerte-kar-sygdom og type 2-diabetes, og må hos hiv-positive patienter med HALS frygtes at kunne forårsage en tilsvarende stigning. I den forbindelse er det dog interessant, at det netop publicerede retrospektive HIV Veteran Study fra USA med godt 35.000 patienter inkluderet har indikeret, at PI-behandling er kardioprotektiv for hiv-patienter [9]. Copenhagen HIV Programme har med deres store prospektive DAD-studie, der netop er publiceret, ikke kunnet påvise en sådan sammenhæng.

Hyperlaktatæmi (plasmalaktat $>2,5$ mmol/l) er sammenfaldende med brug af NRTI og ses asymptomatisk hos cirka 9% af patienterne i behandling med NRTI og hos 2% af de hiv-patienter, der ikke er startet i antiretroviralbehandling. Symptomatisk ses det hos 1,5-2,5% som træthed, vægttab, kvalme, abdominalsmerter, dyspnø, arytmier og leverpåvirkning.

Patogenese

Mekanismen, hvorved HAART-behandling kan inducere den ændrede fedtfordeling, er fortsat ikke belyst tilstrækkeligt, men der foreligger mange hypoteser og en del data, der indirekte indikerer, at såvel NRTI som PI via forskellige mekanismer kan initiere de metaboliske og dermed potentielt de morfologiske ændringer.

Carr fremsatte i 1998 på baggrund af aminosyrehomologi mellem hiv-proteasen og cytoplasmatiske retinoid-syre-bindende protein den hypotese, at PI ved en direkte effekt på re-

ceptoren kunne resultere i adipocytapoptose. Sekundært kunne PI ved hæmning af lipoproteinreceptorrelateret protein (LRP) nedsætte LRP-lipoproteinlipaseaktiviteten og dermed nedbrydning af triglycerider i plasma resulterende i insulinresistens. Ved senere krystallografiske undersøgelser har man imidlertid ikke kunnet bekræfte en tredimensional lighed mellem proteinerne, og inaktivering af LRP i mus medførte ikke hyperlipidæmi. In vitro undersøgelser i præadipocytter har vist, at forskellige PI'er kan hæmme adipocyttdifferentieringen. I undersøgelser med indinavir (PI) og saquinavir (PI) har man vist, at disse i adipocytkultur akut kan hæmme den insulinstimulerede glukoseoptagelse medieret af glukosetransportøren GLUT-4. Der er imidlertid endnu ingen undersøgelser, der kan bekræfte sammenhængen mellem de observerede metaboliske forstyrrelser og den ændrede fedtfordeling.

Brinkman foreslog på baggrund af ligheden med multipel symmetrisk lipomatose, at HALS kunne være en nukleosid-analoginduceret mitokondriesygdom [10]. NRTI kan i varierende grad hæmme DNA-polymerase-gamma og dermed inducere de velkendte symptomer på mitokondriesygdom herunder myo-neuro- og hepatotoksicitet samt hyperlaktatæmi. Ved undersøgelser på patienter med HALS har man imidlertid ikke været i stand til at påvise en defekt i den mitokondrielle kapacitet i skeletmuskelvæv, og sammenhængen mellem hyperlaktatæmi og HALS er endnu uafklaret. Resultaterne af epidemiologiske undersøgelser har dog indikeret, at lipoatrofi i særlig grad er relateret til behandling med NRTI, og specielt aktuell stavudinterapi [2, 5]. I epidemiologiske undersøgelser er det svært at korrigere for den tidligere behandling. Korrelationen til stavudin kunne afspejle, at patienter med behandlingsvigt under zidovudinterapi er skiftet til stavudin og således udgør en selekteret gruppe. Det er uafklaret, om lipoatrofi og kombineret lipoatrofi og lipoakkumulation er to adskilte sygdomme. I to større epidemiologiske undersøgelser har man ved beregning af risikofaktorer enten ikke fundet anledning til at opdele lipodystrofi i fænotyper, eller man har vist, at risikofaktorerne for disse to fænotypiske former for lipodystrofi overvejende er ens [2, 5]. I LDCase Definition Study fandt

- Hiv-associeret lipodystrofisyndrom (HALS) er fænotypisk kendetegnet ved perifer fedtatrofi – herunder facial – og ofte ses også central fedtakkumulation.
- HALS-prævalensen er ca. 800 hiv-patienter i Danmark.
- HALS er primært fundet hos hiv-patienter i høj aktiv antiretroviral terapi (HAART).
- HALS-patogenese er ikke klarlagt.
- HALS er associeret med insulinresistens og dyslipidæmi.
- HALS frygtes at øge incidensen af type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdomme hos hiv-patienter.

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.