

# Lipodystrofi – en biverkan av proteashämmare mot HIV-infektion?

Oro för negativa långtidseffekter av genombrott

**Mycket tyder på att alla nu tillgängliga proteashämmare mot HIV med tiden kan ge upphov till omfördelning av kroppsfettet associerad med hyperlipidemi och insulinresistens. De nya fynden inger oro för allvarliga långtidseffekter, t ex hjärt-kärlsjukdom, till följd av den nya anti-HIV-behandlingen. Många forskare uppmanar därför till försiktighet med proteashämmarna. För HIV-infekterade patienter med relativt god prognos kan man överväga senarelagd behandlingsstart.**

För drygt två år sedan skedde ett genombrott i behandlingen av individer med HIV-infektion. Hämmare av virusets proteas blev tillgängliga för terapi. Proteashämmare i kombination med nukleosidanaloger (som hämmar virusets omvända transkriptas) visade sig vara synnerligen effektivt; virusreplikationen kom i det närmaste att stoppas upp hos de flesta patienter. Behandlingen medförde dramatiska effekter på sjukdomsförloppet. Svårt aidsjuka tillfrisknade och antalet nya fall av aids minskade drastiskt. Det finns idag fyra registrerade proteashämmare: Crixivan, Invirase, Norvir och Viracept.

## God effekt men resistensrisk och många biverkningar

En eller två proteashämmare i kombination med två nukleosidanaloger har

## Författare

LINDA MORFELDT

med dr, infektionskliniken, Danderyd/Karolinska sjukhuset, Stockholm, och Läkemiddelsverket, Uppsala

BERTIL JONSSON

specialistläkare

JAN REGNSTRÖM

docent; båda Läkemiddelsverket, Uppsala.

blivit standardbehandling. Fortfarande, efter drygt två år med proteashämmare, hålls infektionen under kontroll hos majoriteten av patienterna. Virusreplikationen är kraftigt nedtryckt, immunförsvaret förbättras successivt och patienterna förblir fria från opportunistiska infektioner.

Den goda effekten förutsätter emellertid kontinuerlig, troligen livslång behandling. Resistensutveckling är ett problem hos en del patienter, företrädesvis hos dem som led av avancerad HIV-infektion när proteashämmarna sattes in och hos dem som av olika anledningar inte kan följa den krävande behandlingsregimen.

På grund av det trängande behovet kom proteashämmarna att släppas ut på marknaden under »exceptional circumstances». Det innebar att förstudierna var begränsade och att studier kring långtidseffekter inte hade genomförts.

Gastrointestinala biverkningar, illamående och diarré, är vanliga framför allt under de första veckorna av behandlingen. Vid behandling med proteashämmaren Crixivan förekommer ganska ofta njurstensbesvär, till följd av utfällning av kristaller av läkemedlet i urinvägarna. Torr hud, metallsmak och trötthetsattacker är andra vanliga biverkningar.

Trots ofta ganska besvärliga symtom har de flesta patienterna tolererat behandlingen och fortsatt med den, eftersom alternativet har varit risk för utveckling av aids.

## Nya biverkningar förknippas med proteashämmare

Med tiden har en rad allvarliga tillstånd kommit att associeras med proteashämmarna: diabetes, hemolytisk anemi och interstitiell nefrit (Crixivan). Incidensen av dessa tillstånd har dock hittills varit låg, och vinsterna med behandlingen har bedömts överstiga riskerna.

Trenden har gått mot insättande av kombinationsbehandling allt tidigare i HIV-infektionens förlopp. I större delen av västvärlden rekommenderas att anti-retroviral terapi initieras när virusmängden överstiger 5 000–10 000 kopior/ml plasma eller om antalet CD4-

lymfocyter understiger  $500 \times 10^6/l$  [1]. I praktiken innebär det att många patienter med relativt god prognos (förväntad aidsfri tid om fem till tio år eller mer) erhåller kombinationsbehandling idag.

Många patienter blev lite tjocka om magen efter påbörjad kombinationsbehandling. På grund av att aids ofta leder till avmagring tycktes detta till en början inte vara särskilt alarmerande. Men under den senaste tiden har den ändrade fördelningen av kroppsfettet visat sig vara associerad med metabola störningar, vilket medfört en stigande oro för allvarliga komplikationer på sikt.

## »Lipodystrofi-syndromet»

I slutet av 1997 rapporterade Hengel och medarbetare ett fall av fettomfördelning hos en HIV-infekterad patient som stått på proteashämmare i två månader [2]. Patienten hade fettansamling i nackslutet, »buffalo hump», och hyperglykemi. Förstoring av bröstet har rapporterats hos kvinnor som erhåller proteashämmare [3].

Utspändhet, fullnadskänsla i buken och ökat midjemått är ett vanligt klagomål från patienter som behandlas med proteashämmare. Miller och medarbetare fann att detta tillstånd motsvarades av en ökad visceral fettansamling [4]. Tillståndet var associerat med hypertriglyceridemi och hyperkolesterolemi hos en stor andel av patienterna.

## Sällsynt sjukdom tidigare

Lipodystrofi i samband med proteashämmare har rapporterats från flera centra [5–8]. Detta är en grupp av tidigare sällsynta sjukdomar, ofta med hereditära komponenter. De karakteriseras av generell eller partiell förlust av kroppsfett kombinerat med metabola störningar som insulinresistens, hyperglykemi och hypertriglyceridemi.

Carr och medarbetare diagnostiserade »lipodystrofi-syndromet» hos så många som 74 av 116 patienter (64 procent) på kombinationsbehandling med olika proteashämmare mot HIV [9]. Oftast förelåg förlust av fett från extremiteter och ansikte. Tillståndet uppträdde efter en mediantid om 10 månaders behandling. Patienterna hade sig-

nifikant högre nivåer av triglycerider, kolesterol, insulin och C-peptid jämfört med patienter utan lipodystrofi.

Antalet biverkningsrapporter om fettomfördelning har ökat kraftigt under det senaste året. Samtidiga metabola rubbningar redovisas också.

### Alternativa förklaringar

Vissa iakttagelser tyder emellertid på att omfördelning av kroppsfettet inte är unikt för patienter som behandlas med proteashämmare. I en rapport från Australien förelåg »buffalo hump» hos fyra patienter som behandlades med enbart nukleosidanaloger [10]. Ytterligare ett sådant fall har rapporterats i litteraturen [11]. I ett »abstract» till aidskonferensen i Genève 1998 hävdade Kotler och medarbetare att förändringar i fördelningen av kroppsfett är ett karaktäristikum för HIV-infektion i sig [12].

Det blev uppenbart att vissa proteashämmare ger upphov till hypertriglyceridemi redan under registreringsstudierna [13-14]. Det är ändå tänkbart att HIV-infektionen i sig, andra läkemedel eller en kombination av dessa faktorer kan ha etiologisk betydelse för fettomfördelningen och de metabola störningarna.

Den samlade kliniska erfarenheten tyder dock på att förändringarna har ett klart tidssamband med introduktionen av proteashämmarna i terapin.

Det föreligger en cirka 60-procentig homologi mellan två proteiner som reglerar lipidmetabolismen och den katalytiska regionen av HIV-1-proteas till vilken proteashämmarna binder. Enligt en hypotes skulle störningarna i lipidmetabolismen åstadkommas genom att proteashämmarna blockerar dessa proteiner [15].

### Ökad kardiovaskulär risk?

Även om orsakssambandet ännu inte är fastställt tycks behandling med proteashämmare i kombinationsregim medföra stor risk för rubbningar liknande dem som karaktäriserar det metabola syndromet. Det skulle kunna innebära ökad risk för kardiovaskulär sjukdom hos patienterna.

I maj 1998 kom en rapport om angina pectoris hos två unga HIV-infekterade män som behandlades med proteashämmare i en kombinationsregim [16]. Ett drygt 30-tal fall av hjärtinfarkt hos relativt unga patienter har rapporterats till myndigheterna i västvärlden. I fem fall var patienterna yngre än 30 år.

Huruvida dessa siffror speglar en överrisk för ischemisk hjärtsjukdom hos HIV-infekterade på kombinationsbehandling är för närvarande inte möjligt att bedöma. Det är dock anmärkningsvärt att en så stor andel av de rap-

porterade fallen utgörs av unga patienter.

Uttalad hypertriglyceridemi medför ökad risk för pankreatit. Ett hundratal fall av pankreatit har rapporterats hos HIV-patienter på kombinationsbehandling inkluderande proteashämmare. Eftersom dessa patienter i regel samtidigt erhåller nukleosidanaloger, vilka är förknippade med risk för pankreatit, är det svårt att säkerställa ett samband med proteashämmare.

Underrapportering av biverkningar är ett internationellt fenomen vad gäller anti-HIV-läkemedel. Det är därför risk för att upptäckten av allvarliga misstänkta långtidsbiverkningar kan bli fördröjd. Några systematiska studier med fokus på biverkningar vid behandling med proteashämmare har ännu inte presenterats.

### Maning till försiktighet

Sammanfattningsvis tycks alla nu tillgängliga proteashämmare med tiden kunna ge upphov till omfördelning av kroppens fettdepåer, hyperlipidemi och insulinresistens. Om risken för sådana metabola rubbningar varierar mellan de olika proteashämmarna är ännu oklart. De nya fynden inger oro för allvarliga långtidsbiverkningar som hjärt-kärlsjukdom till följd av den nya anti-HIV-behandlingen. Vid aidskonferensen i Genève nyligen uppmanade många forskare till försiktighet med proteashämmarna. För HIV-infekterade patienter med relativt god prognos kan man överväga senarelagd behandlingsstart.

Läkemedelsverket i samarbete med motsvarande myndigheter i övriga EU-länder arbetar nu för att förbättra övervakningen av biverkningar i samband med läkemedel mot HIV. I Sverige planeras en kartläggning av redan inträffade allvarliga biverkningar och samtidigt ett system för framtida uppföljning av biverkningarna. Målet är att få kunskap som ger oss möjlighet att förebygga och behandla allvarliga biverkningar vid anti-HIV-behandling.

### Referenser

1. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen AM, Katzenstein DA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
2. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997; 350: 1596.
3. Dong K, Flynn MM, Dickinson BP, Rich JD, Tashima K, Flanigan TP et al. Changes in body habitus in HIV positive women after initiation of PI therapy. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3 1998 (abstract 177\*/12373).
4. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-5.

5. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998; 12: F37-9.
6. Wong KH, Ho TY, Chan CW, Lee SS. Indinavir-associated facial atrophy in HIV positive patients. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3 1998 (abstract 12391).
7. Bonnet E, Cuzin L, Sailler L, Obadia M, Marchou B, Caron P et al. Associated lipodystrophy metabolic disorders due to protease inhibitor containing regimens. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3 1998 (abstract 12299).
8. Boix V, Reus S, Priego M, Merino E, Roman F, Climent E et al. Expanding the spectrum of protease inhibitors-induced lipodystrophy. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3 1998 (abstract 12398).
9. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-8.
10. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. »Buffalo hump» in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-70.
11. Morrison PJ, Shepard CH, Stewart FJ, Nevin NC. »Buffalo hump» in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352: 318-9.
12. Kotler DP, Rosenbaum KB, Wang J, Pierson RN. Alterations in body fat distribution in HIV-infected men and women. 12th World AIDS Conference, June 28-July 3 1998, Geneva (abstract 336\*/32173).
13. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, Hurley AM, Hsu A, Valdes JM et al. A preliminary study of Ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1534-9.
14. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 543-9.
15. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-3.
16. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1328.

*Se även medicinsk kommentar i detta nummer.*