

Oseltamivir-resistent fågelinfluensa väcker oro

Privat hamstring av influensamedel ett potentiellt folkhälsot

INGRID UHNOO, adjungerad professor, överläkare, infektionssjukhuset, Akademiska sjukhuset; senior expert, avdelningen för klinik och preklinisk 1, Läkemedelsverket, Uppsala
ingrid.uhnoo@mpa.se

ANNIKA LINDE, adjungerad professor, statsepidemiolog, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna
annika.linde@smi.ki.se

Resistens mot oseltamivir hos det fågelinfluensavirus, högpatoget H5N1-virus, som drabbat miljontals fjäderfå och cirka 150 människor i Sydostasien har uppmärksamats i New England Journal of Medicine i en artikel av de Jong och medarbetare [1] och i två ledarartiklar.

Artikeln väcker viktiga frågor om läkemedlets effektivitet, optimala användning och dosering samt riskerna med hamstring. Behandlingseffekten av oseltamivir hos 13 vietnamesiska patienter med allvarlig fågelinfluensainfektion beskrivs. Nio av patienterna avled trots terapin. Patienterna behandlades enligt gällande rekommendation med oseltamivir 75 mg \times 2 i 5 dagar. Behandlingen insattes direkt när patienterna kom till sjukhus, och de hade då haft symtom i medeltal 6 dagar (1–8 dagar). Hos åtta av patienterna utfördes virologisk diagnostik på svalgprov under och efter behandlingen.

Kliniska förloppet sannolikt beroende av terapisvar

Hos två av de avlidna patienterna påvisades oseltamivirresistent H5N1-virus.

Det första fallet gällde en 13-årig flicka. Behandling med oseltamivir påbörjades inom 48 timmar efter insjuknandet och föreföll initialt ha effekt, men tillståndet försämrades dag 4, och trots intensivvård avled patienten dag 7. H5N1-virus påvisades med polymeraskedjereaktionsteknik (PCR) i svalgprov vid ankomsten till sjukhuset, men isolat för mer detaljerad diagnostik fanns tillgängligt endast från dag 4. Med sekvensanalys av neuraminidasgenen påvisades en substitution från histidin till tyrosin på aminosyrarposition 274 (H274Y). Denna mutation är associerad med resistens mot oseltamivir hos N1-influensavirus [2].

Det andra fallet gällde en 18-årig kvinna som inkom efter 6 dagars sjukdom. Hon fick oseltamivir under 5 dagar, men vid behandlingens avslutande var H5N1-virus fortfarande påvisbart. Vildtypsvirus påvisade initialt liksom under behandling-

en, medan en oseltamivirresistent variant isolerades 3 dagar efter avslutad terapi. Patienten avled i andningssvikt 6 dagar senare.

Hos de övriga sex patienterna där virologisk diagnostik utfördes påvisades endast vildtypsvirus. Kvantifiering av virus i sekventiella svalgprov under behandlingen visade att virusmängden snabbt sjönk under detekterbar nivå hos fyra överlevande patienter, medan virus fortfarande var påvisbart vid terapins avslutande hos de två patienter som dog. Om oseltamivirbehandlingen eller andra patient-/virusrelaterade faktorer eliminerade virus kan inte avgöras.

Mindre resistens mot zanamivir än mot oseltamivir

Två klasser av influensaläkemedel finns godkända för behandling eller profylax: M2-hämmaren amantadin och neuraminidashämmarna oseltamivir (Tamiflu) och zanamivir (Relenza) [3].

Amantadin verkar genom att binda till och blockera jonkanalfunktionen av influensavirusets matrixprotein M2. Eftersom medlet saknar effekt mot influensa B, orsakar centralnervösa biverkningar och snabbt ger resistensutveckling vid behandling har det använts endast i begränsad omfattning och är numera avregistrerat i Sverige.

De nyare neuraminidashämmarna har bredare effekt, mot både influensa A- och B-virus, och mer fördelaktig säkerhetsprofil samt mindre resistensutveckling, och de är nu förstahandsmedel för behandling av influensa. Oseltamivir och zanamivir är sialinsyraanaloger som blockerar neuraminidasen, vars funktion är att avspjälka sialinsyra på cellreceptorerna så att nyproducerade influensaviruspartiklar kan frisättas och spridas vidare.

Neuraminidashämmarna är specifikt designade för att interagera med influensavirusets neuraminidas.

Eftersom den kemiska strukturen av zanamivir och oseltamivir skiljer sig åt, binder de något olika i det aktiva stället på enzymet. Zanamivir är mer likt sialinsyra, medan oseltamivir har en skrymmande sidokedja som kräver att en ficka skapas i det enzymaktiva stället för att passa in [4, 5].

Det finns flera mutationer i neuraminidasen (R292K, N294S,



Foto: Nick Uy/Pressens Bild

Från Vietnam har beskrivits fall av oseltamivirresistens vid fågelinfluensa, trots lege artis-behandling. Högre doser och längre behandlingstider krävs troligen.

SAMMANFATTAT

Vid högpatoget H5N1-infektion visar de i artikeln beskrivna patientfallen att det sannolikt behövs högre doser av oseltamivir och längre behandlingstid än vad som nu rekommenderas. **För låg dosering** och för kort behandlingstid med oseltami-

vir kan leda till resistensutveckling hos alla typer av influensavirus. **Resistensutveckling** kan göra de tillgängliga influensaläkemedlen verkningslösa. **Felaktig egenanvändning** av hamstrad medicin är ett potentiellt folkhälsot.

H274Y, E119V) som förhindrar fickbildningen och därmed interfererar med läkemedlets förmåga att binda till det aktiva stället, vilket medför resistens mot oseltamivir.

Vissa oseltamivirresistenta virusstammar är fortfarande känsliga mot zanamivir, vilket bl a gäller den aktuella 274Y-varianten.

H5N1 skilt från de vanliga influensatyperna

Effekt och säkerhet av neuraminidashämmarna är utvärderade vad gäller de årligen återkommande influensatyperna i en population som redan har viss immunitet. Ett pandemivirus kan ha annan virulens och patogenes än dagens interpedemiska virusstyper, och det drabbar dessutom en population i vilken ett liknande virus inte tidigare har cirkulerat. Effektiviteten av läkemedlen mot ett nytt virus är därför svår att förutsäga.

Normalt infekterar fågelinfluensavirus bara tarmepitelet hos fåglar, men den högpatoforma formen av H5N1 sprids systemiskt och infekterar även andra organ. Om detta sker också hos människor eller om det är en hyperinduktion av cytokiner som ger upphov till ett generaliserat organengagemang är oklart.

Högpatoform H5N1-virus orsakar hos människa en allvarligare sjukdomsbild än vanlig influensa, involverande multipla organ (lunga, lever, tarm och CNS) och har hög mortalitet (≈50 procent) [6]. Inkubationstiden liksom varaktigheten av virusutsöndringen är också längre.

I cellkultur är H5N1 känsligt för neuraminidashämmarna, men vid behandling in vivo är balansen mellan tillgängligt antiviralt medel och virusmängd avgörande för framgång. De koncentrationer som uppnås med oseltamivir i sedvanlig dosering är sannolikt otillräckliga för att hejda den intensiva replikationen av högpatoform H5N1-virus.

Eftersom fågelinfluensavirus troligen förökas även utanför luftvägarna är oseltamivir det enda nu tillgängliga terapialternativet. Zanamivir ges som inhalation och har låg oral biotillgänglighet. Det är därför inte lämpligt för behandling av en systeminfektion.

Högre doser och längre behandlingstid för högpatoform H5N1

Behandlingsstudier med oseltamivir hos människor infekterade med fågelinfluensavirus har inte kunnat utföras, eftersom infektionerna inträffat sporadiskt i avlägsna trakter och med bristfälliga möjligheter till tidigdiagnostik. De fallrapporter som hittills publicerats har varit svåra att tolka, eftersom oseltamivir har satts in sent i sjukdomsförloppet [6].

Emellertid antyder fallen i de Jongs och medarbetares artikel att även sent insatt behandling kan vara till nytta hos vissa patienter med pågående virusreplikation. Patienter med suboptimal terapieffekt däremot, där virus fortfarande kunde påvisas efter behandlingens avslutande, avled. I det enda patientfallet där oseltamivir sattes in tidigt var behandlingen verkningslös, eftersom resistens utvecklades. Förutsättningen för resistens är att virus fortsätter att förökas under behandlingen. Den utövar då ett selektionstryck som ger tillväxt av resistenta virusvarianter.

Fyndet i de Jongs och medarbetares patientmaterial talar för att den rekommenderade doseringen av oseltamivir och behandlingstiden är otillräckliga vid högpatoform H5N1-infektion. Även djurdata stödjer denna tolkning. Studier på möss har visat att oseltamivir givet under 5 dagar är effektivt mot olika fågelinfluensatyper, men högpatoform H5N1-virus krävde högre doser och 10 dagars behandling för att stoppa virusförökningen.

Förutom oseltamivirresistent H5N1-virus hos de av de Jong beskrivna fallen har ytterligare ett fall upptäckts hos en 14-

»Privat hamstring är olyckligt, inte bara eftersom en brist-situation kan uppstå där behandlingen inte räcker till svårt sjuka patienter idag, utan också på grund av risken för resistensutveckling vid suboptimal egenbehandling eller profylax under en pandemi.«

årig vietnamesisk flicka [7]. Hon fick först oseltamivir i profylaxdos (75 mg × 1) men insjuknade ändå och behandlades med terapeutisk dos. Trots resistensen kunde inget virus isoleras efter höjningen av oseltamivirdosen, och patienten tillfrisknade.

Profylaxanvändning av läkemedlen ger normalt inte upphov till resistens, men profylax innebär inte att 100 procent skydd uppnås. För den högpatoforma H5N1-influensan är det sannolikt indicerat att höja den förebyggande dosen till 75 mg × 2 för att minimera risken för behandlingssvikt.

Resistensutveckling finns också rapporterad vid behandling av den vanliga säsongsinfluensan. I två nyligen publicerade studier från Japan, där barn med den årliga återkommande influensan behandlades med oseltamivir, påvisades resistens i en frekvens av 16–18 procent [8]. De höga resistenssiffrorna misstänks bero på att lägre doser för barn används i Japan än vad som rekommenderas i Europa.

Den ökande benägenheten för barn att utveckla resistens kan bero på att de har högre virusnivåer och längre utsöndringstid än vuxna. Detta i sin tur beror på att de har en primärinfektion, vilket även gäller för vuxna som infekteras med H5N1-virus eller något nytt pandemivirus.

Kanske är oseltamivirresistenta influensavirus överförbara

Man vet idag inte om resistenta virus kan spridas mellan människor, men muterade virus förefaller ha lägre förökningsförmåga och virulens än vildtypsvirus. Djurdata tyder dock på att vissa oseltamivirresistenta varianter kan vara överförbara [9].

I Japan har man nyligen rapporterat att 3 av 1 200 isolat från sjuka patienter utan känd exponering för oseltamivir hade resistensmutationer, vilket talar för att virusvarianter kan smitta mellan människor [10].

Nya influensaläkemedel och övervakning behövs

Att resistens utvecklas mot ett antiviralt medel som verkar på ett virusspecifikt enzym (neuraminidas) är inte oväntat. Men de resultat som hittills publicerats talar för att man genom att optimera den antivirala behandlingen skulle kunna minska risken.

Nuvarande situation med endast två neuraminidashämmare tillgängliga, och ibland bara oseltamivir, är otillfredsställande, och det finns ett stort behov av nya influensaläkemedel. Nya neuraminidashämmare finns i klinisk prövning, men medel som påverkar andra faser av förökningscykeln är önskvärda. Djurförsök har visat lovande resultat med två nya kandidater: RNA-interferens (RNAi) mot olika influensagener och en inträdeshämmare [11].

Kombinationsterapi med flera läkemedel är en tänkbar framtida strategi. Samtidigt är kontinuerlig övervakning av resistens mycket viktig och måste intensifieras vid massanvändning i en pandemisituation.

Förskrivarens ansvar att läkemedlen används korrekt

Värdet av befintliga läkemedel är helt beroende av en korrekt användning. Patienten måste informeras om vikten av att influensaläkemedlen tas enligt ordination och att hela kuren fullföljs. Detta är särskilt angeläget när det gäller barn, som har högre virusnivåer och utsöndrar virus under längre tid. Visserligen över-

förs inte resistens hos ett interpandemiskt virus automatiskt till ett pandemiskt, men det är viktigt att influensaläkemedlens effektivitet även mot interpandemiska virus bibehålls.

Privat hamstring är olyckligt, dels eftersom en bristsituation kan uppstå där behandlingen inte räcker till svårt sjuka patienter idag, dels på grund av risken för resistensutveckling vid suboptimal egenbehandling eller profylax under en pandemi.

REFERENSER

- de Jong MD, Than TT, Khanh TH, Hien VH, Smith G, Chau NV, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353:2667-72.
- McKimm-Breshkin JL. Management of influenza virus infections with neuraminidase inhibitors: detection, incidence and implications of drug resistance. *Treat Respir Med.* 2005;4:107-16.
- Uhnou I, Linde A. Antivirala läkemedel vid influensa – aktuella rekommendationer. Influensaläkemedel ersätter inte vaccination
- Varghese JN, Smith PW, Sollis SL, Blick TJ, Sahasrabudhe A, McKimm-Breshkin JL, et al. Drug design against a shifting target; a structural basis for resistance to inhibitors in a variant of influenza virus neuraminidase. *Structure.* 1998;6:735-46.
- Moscona A. Oseltamivir resistance – disabling our influenza defenses. *N Engl J Med.* 2005;353:2633-6.
- The writing committee of WHO. Avian influenza (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353:1374-85.
- Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KHL. Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature.* 2005;437:1108.
- Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa K, Shiraishi K, Kimura K, Hayden F, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004;364:759-65.
- Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen HL, Roberts NA, Ohmit SE, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferret. *J Infect Dis.* 2004;190:1627-30.
- Members of the Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network. Use of influenza antivirals during 2003–2004 and monitoring of neuraminidase inhibitor resistance. *Weekly Epidemiological Record.* 2005;17:156.
- Ge Q, McManus MT, Nguyen, Shen CH, Sharp PA, Eisen HN, et al. RNA interference of influenza virus production by directly targeting mRNA for degradation and indirectly inhibiting all viral transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:2718-23.

Vikten av korrekt användning av de få tillgängliga influensaläkemedlen kan inte nog betonas, och förskrivning av läkemedlen för hamstring inför en hypotetisk pandemi är olämpligt. I ett folkhälsoperspektiv kan förskrivning av oseltamivir i hamstringssyfte närmast betraktas som skadlig.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Läkartidningen

Det finns fler än 28 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund har du tillgång till allihop. Du når arkivet via vår hemsida www.lakartidningen.se

Läkartidningen – utmanande saklig