

# Kan cytostatika ha effekt vid svår fågelinfluensa?

## Sjukdomsbilden har likheter med hemofagocyterande lymfohistiocytos



**JAN-INGE HENTER**, professor, överläkare, barncancerforskningsenheten, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Astrid Lindgrens barnsjukhus,

Karolinska institutet, Stockholm  
Jan-Inge.Henter@ki.se

Det första dokumenterade humana utbrottet av fågelinfluensa (subtyp H5N1) skedde 1997 och drabbade 18 patienter i Hongkong, varav sex avled (33 procent). Fortfarande är dödligheten hög, och nyligen (24 mars 2006) hade 105 (56 procent) av de 186 patienter som rapporterats till WHO avlidit <[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/en](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en)>.

Behandling av fågelinfluensa innefattar antiviral terapi, såsom neuraminidas-hämmarna oseltamivir (Tamiflu) och zanamivir (Relenza), samt understödande behandling, ibland i kombination med steroider.

Beträffande influensaläkemedlet amantadin, en M2-hämmare som också har använts vid fågelinfluensa, har H5N1-resistens påvisats i Thailand och Vietnam, medan stammar i Kina och Indonesien fortfarande är känsliga.

### Nytt terapeutiskt koncept värdefullt

Tidig behandling med neuraminidas-hämmare kan reducera såväl sjukdomsduration som förlopp och komplikationer.

Dessvärre har man i Vietnam nyligen påvisat H5N1-virus resistent även för oseltamivir.

För att minska insjuknandet och mortaliteten i fågelinfluensa bland människor kan man, som bekant, i drabbade regioner även avliva respektive vaccinera fåglar. Däremot saknas vaccin för människor.

Trots förebyggande insatser kan en svår pandemi likväl inte uteslutas. Studier av det virus som orsakade »spanska sjukan« 1918 tyder på att detta ursprungligen också var ett fågelinfluensavirus.

Det tycks dessutom som om det nu aktuella viruset H5N1 utvecklats mer virulenta former sedan 1997.

Ett nytt terapeutiskt koncept för behandling av fågelinfluensa vore därför värdefullt. Ett sådant koncept presenterades nyligen av vår grupp i tidskriften Lancet [1].

### H5A1-infektion liknar HLH

Bakgrunden till konceptet är att sjukdomsbilden hos patienter med H5N1-infektion befunnits ha likheter med tillståndet hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH), som finns i dels en primär ärftlig form, dels en sekundär reaktiv form.

Enligt en rapport om obduktion av patienter som avlidit av fågelinfluensa var det mest slående fyndet just reaktiv hemofagocytos (dvs makrofager som fagocyterat andra blodceller) [2]. Detta har konfirmerats i senare studier från Hongkong och Thailand.

Även kliniskt finns många likheter, såsom hypercytokinemi, cytopeni och encefalit samt att patienterna avlider i en septisk bild med multiorgansvikt.

Det tycks således som om vissa patienter med fågelinfluensa avlider i en bild som inkluderar sekundär, virusassocierad HLH.

### HLH-cytostatikabehandling för H5N1?

Det är av intresse att notera att överlevnaden i HLH förbättrats dramatiskt under senare år med en behandling som för övrigt koordineras just från Sverige [3]. Under 1994 lanserades behandlingen HLH-94, som baseras på kortikosteroider, etoposid (ett proapoptotiskt cytostatikum) och ciklosporin, samt dessutom benmärgstransplantation för patienter med den ärftliga formen av HLH [3].

Den förbättrade överlevnaden har visats gälla för inte bara den primära ärftliga formen, utan även den sekundära reaktiva formen.

Av särskilt intresse är att mortaliteten

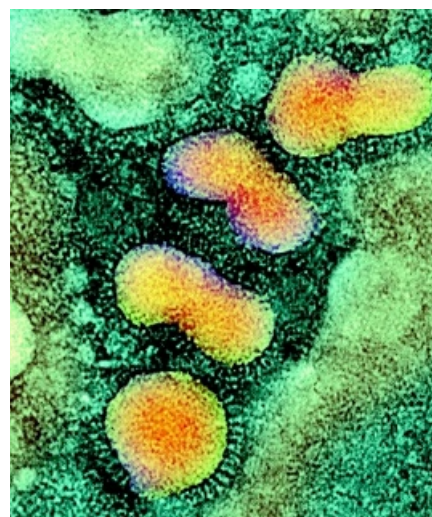


Foto: NIBSC/Science Photo Library

Kan cytostatika minska mortaliteten vid fågelinfluensa? Vid obduktion har man funnit reaktiv hemofagocytos. Detta finns även vid andra livshotande virusinfektioner, och man har vid dessa med framgång använt denna speciella cytostatikabehandling sedan mer än tio år.

vid Epstein-Barr-virusassocierad HLH är hög, särskilt i borte Asien, men att överlevnaden ökar betydligt om etopo-

### SAMMANFATTAT

**Mortaliteten i fågelinfluensa (H5N1)** är hög (cirka 50 procent, enligt WHO).

**Obduktion av drabbade patienter** har påvisat kraftig hemofagocytos (dvs makrofager som fagocyterat andra blodceller) på samma sätt som vid sjukdomen hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH). Även kliniskt finns likheter mellan fågelinfluensa och HLH.

**Patienter** i borte Asien med en annan svår virusinfektion, svår Epstein-Barr-virusassocierad HLH, har signifikant bättre överlevnad om specifik HLH-terapi med cytostatika påbörjas tidigt; överlevnaden ökar från drygt 50 procent till cirka 90 procent.

**Med anledning** av detta föreslås att HLH-terapi, inkluderande det proapoptotiska läkemedlet etoposid, övervägs också för patienter med fågelinfluensa och sekundär HLH. Denna behandling bör skötas via ett internationellt register.

sidbehandling påbörjas tidigt, vilket gäller såväl barn [4] som vuxna.

Även andra virus, såsom hepatit B-virus, kan ge sekundär HLH som svarar på behandling med etoposid.

Även om cytostatikabehandling (etoposid) för fågelinfluensa i förstone kan synas olämpligt kan det kanske ändå vara rimligt, särskilt eftersom sådan terapi varit framgångsrik vid andra svåra sjukdomstillstånd orsakade av virus [3, 4] och eftersom mortaliteten vid fågelinfluensa är hög. Naturligtvis bör denna behandling i så fall kombineras med antiviral terapi och understödjande behandling.

Djurstudier bör övervägas, men även humana, väl kontrollerade studier bör övervägas eftersom HLH-94 redan använts med framgång i över tio år till människor som drabbats av just svåra virusinfektioner.

Eftersom behandlingsprotokollet HLH-94 utvecklats för barn – som tål både kortikosteroider och cytostatika bättre än vuxna – bör doseringen reduceras hos vuxna, detta gäller särskilt äldre patienter. För ytterligare terapeutiska synpunkter hänvisas till vår artikel i *Lancet* [1].

### Terapin initierar apoptos i lymfocyter

Beträffande den terapeutiska mekanismen har det visats att patienter med HLH har nedsatt initiering av apoptos (programmerad celledöd) av lymfocyter,

vilket resulterar i nedsatt cytotoxisk aktivitet hos T-celler och NK-celler [3, 5].

Etoposid är ett utmärkt läkemedel för att initiera just sådan apoptos; även dexametason har proapoptotisk effekt på mononukleära leukocyter.

Det är således möjligt att den kliniska effekten av dessa preparat vid sekundär HLH är just att initiera apoptos i immunsystemets lymfocyter och på så sätt reducera sjukdomsaktiviteten.

Man kan naturligtvis hävda att denna terapi hämmar försvaret mot virusjukdomar, men eftersom överlevnaden vid svår Epstein–Barr-virusinfektion förbättras kan det vara rimligt att pröva behandlingen även vid svår H5N1-infektion [1, 4].

### Att testa hypotesen

Ett första steg för att testa hypotesen skulle kunna vara att studera H5N1-virusinfekterade patienter avseende de diagnostiska kriterier som gäller HLH: dels de fem ursprungliga kriterierna, som är feber, splenomegali, bicytopeni, hypertriglyceridemi och/eller hypofibrinogenemi, samt hemofagocytos, dels de tre nytillkomna kriterierna hyperferritinemi, låg NK-cellsaktivitet och förhöjd nivå av löslig interleukin 2-receptor. Fem av dessa åtta kriterier krävs nu för diagnosen HLH [5].

Det är angeläget att patienter som behandlas med HLH-terapi för H5N1-

virusinfektion rapporteras till det internationella HLH-centrum som finns på Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm.

Naturligtvis kan ingen terapeutisk effekt utlovas, men det skulle vara olyckligt om behandlingen var effektiv men aldrig prövades.

Vi skulle även välkomna ett samarbete med WHO för att överväga kliniska studier baserade på ett modifierat HLH-protokoll, där behandlingen kombinerades med antiviral terapi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Henter JI, Chow CB, Leung CW, Lau YL. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet*. 2006;367(9513):870-3.
2. To KF, Chan PK, Chan KF, Lee WK, Lam WY, Wong KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol*. 2001;63:242-6.
3. Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100: 2367-73.
4. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol*. 2001;19:2665-73.
5. Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocytic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50: 157-74.

annons