

---

# Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

## – Bakgrundsdocumentation

### Fågelinfluensa (H5N1) – epidemiologi, klinik och antiviralbehandling

Mia Brytting

#### Bakgrund

Fågelinfluensa är en så kallad zoonos, det vill säga en sjukdom som kan överföras mellan djur och människa. Vilda fåglar, i synnerhet sjöfågel, är ofta bärare av fågelinfluensavirus utan att själva visa symtom. De anses därför vara en naturlig reservoar för fågelinfluensavirus och har orsakat flera epidemier hos tama hönsfåglar. Hos vilda fåglar i hela världen cirkulerar en stor mängd olika influensa A-virus. Utifrån två ytstrukturer på influensaviruset, hemagglutinin (H) och neuraminidas (N), indelas influensa A-virus i olika subtyper, till exempel H7N3. Sexton olika subtyper av hemagglutinin (H1–16) och nio olika varianter av neuraminidas (N1–9) finns beskrivna. De flesta varianterna som finns hos vilda fåglar tros inte kunna smitta till och orsaka sjukdom hos människa.

Fram till 1997 fanns det bara enstaka rapporter om människor som smittats av fågelinfluensavirus. Detta år smittades 18 personer av en högpato-gen H5N1-stam i Hongkong varav sex dog. Sedan dess har flera fall av direktsmitta av fågelinfluensa från fågel till människa påvisats. Från 1959 har 16 utbrott från fågel till människa med sex olika typer (H5N1, H7N2, H7N3, H7N7, H9N2 och H10N7) rapporterats (se Tabell I).

#### Smittspridning

Fågelinfluensavirus är normalt lågpato-gena och orsakar en lokal infektion i tarmen och virus utsöndras i avföringen, det vill säga i vattnet där sjöfåg-larna lever. Virus överlever lång tid i sötvatten vid en temperatur av 5–10 °C, och kan förekomma i mycket höga koncentrationer. Smitta mellan vattenfåg-larna sker genom att de dricker av vattnet eller att virus förs baklänges via den så kallade kloaken in i tarmen. Fåg-larna blir inte sjuka. Influensavirus kan överföras vidare till hönsfåglar via kontakt med virusinnehållande avföring från vilda fåglar. Mest utsatt för smitta är hönsfåglar som vistas utomhus. Fåglar smittade med högpato-gen fågelinfluensa har högre koncentration av virus i luftvägarna än i tarmarna. Vid utbrott hos hönsfåglar är aerosolsmitta på kortare avstånd mellan fåglarna möjlig.

Fågelinfluensa kan i undantagsfall smitta människor via nära kontakt med smittade eller döda fåglar

(främst vid fågeluppfödning, slakt, fjäderplockning och tillredning). Överföring sker troligen genom droppsmitta och direkt eller indirekt kontaktsmitta (3). Den relativa betydelsen av de olika smittvägar-na är inte klarlagda. Influensavirus kan förekomma i slaktkroppar och i ägg från sjuka fåglar, men viruset avdödas vid upphettning till 70 °C. I Asien har personer smittats via förtäring av råa produkter (till exempel fågelblod) från smittade fåglar. Vid förtär-ning av produkter från sjuka fåglar är det viktigt att tillagningstemperaturen överstiger 70 °C.

Person till person-smitta har misstänkts i ett par fall för högpato-gen H5N1 sedan 2003 (3). Vid utbrottet av högpato-gen H7N7 i Holland påvisades tre fall av smittoöverföring mellan personer (4). Nå-gon fortsatt eller effektiv smittspridning mellan män-niskor har inte dokumenterats. Smitta av H5N1 från fåglar till kattdjur, hundar, mårddjur och grisar har förekommit, men överföring från dessa till människa har inte påvisats.

#### Högpato-gen fågelinfluensa

Arvsmassan hos influensavirus är instabil. Mutationer uppstår lätt vilket till exempel kan leda till att ett rela-tivt ofarligt virus plötsligt blir mycket aggressivt. Dess-utom är arvsmassan uppdelad i segment, vilket betyder att det kan ske slumpmässiga utbyten av hela segment av arvsmassan (reassortment) om två olika influensavi-rus samtidigt infekterar en cell. Influensavirus med nya egenskaper kan då plötsligt uppkomma.

Om lågpato-gena virus av vissa subtyper (H5 och H7) tillåts cirkulera i hönsfågelbesättningar kan de mutera till högpato-gena varianter som snabbt dödar 50–100 % av fåglarna. Tidigare var det endast höns-fåglar som var bärare av högpato-gen virus, men idag kan man även finna det hos vilda fåglar. Symtombil-den för vilda fåglar smittade med högpato-gen virus varierar från mild infektion till dödlig sjukdom. Smit-tade fåglar kan sprida viruset över stora distanser.

Hos sjöfågel sker replikationen av lågpato-gen in-fluensavirus i tarmen, medan däremot replikationen av högpato-gen virus främst sker i luftvägarna. Hos däggdjur och även hos hönsfågel replikerar lågpato-gen virus främst i de övre luftvägarna. Förutsättning

för en produktiv infektion i en mottaglig cell är att hemagglutinin (H) klyvs, för att virusarvsmassan skall kunna frigöras och transporteras till cellkärnan. Detta sker normalt strax före inträdet i cellen, med hjälp av det trypsinliknande enzymet Clara (arginin specifik serin proteas som utsöndras från Clara-cellerna i bronkialepitelet), som finns extracellulärt i övre luftvägarna och lungorna hos däggdjur och hönsfåglar. Avsaknaden av enzymer för extracellulär klyvning av H i andra organ är sannolikt det som begränsar virusreplikationen till luftvägarna. Hos hönsfåglar kan mutationer ske vid klyvningsstället på H, hos subtyperna H5 och H7, varvid cirka fyra till sex basiska aminosyror skjuts in. Ökning av antalet aminosyror med basiska egenskaper gör att H kan klyvas av ett stort antal enzymer i många vävnader hos hönsfåglar, vilket leder till att influensavirus kan replikera i många cellslag som normalt inte tillåter detta. Detta är orsak till det snabba sjukdomsförloppet med hög dödlighet bland hönsfåglar. Hos människa kan högpatoget influensavirus klyvas extracellulärt i luftvägarna av tryptas Clara, men även klyvas intracellulärt

av bland annat enzymet furin. Furin är ett proteas som är involverade i klyvning av många av kroppens pro-teiner, såsom hormoner, neuropeptider, insulin med mera. Furin har påvisats i alla vävnader och cellinjer som har analyserats. Intracellulär klyvning av H möjliggör replikation av högpatoget influensavirus i flera organ.

#### Patogenes

Influensavirus infekterar cellerna via sialinsyra (SA)-receptorer som uttrycks på cellytan. Fågelinfluensavirus binder främst till  $\alpha$ -2,3SA-varianten medan humaninfluensa infekterar via  $\alpha$ -2,6SA-varianten. Människan's luftrörssekret är rikt på  $\alpha$ -2,3SA vilket gör att fågelinfluensavirus binder till detta vid passage genom de övre luftvägarna. I de nedre luftvägarna finns det dock celler som uttrycker  $\alpha$ -2,3SA (5). Detta förklarar varför människor kan infekteras, och varför lunginflammation dominerar symtombilden samt en delförklaring till varför det krävs så mycket fågelinfluensavirus för att bli infekterad. Det finns emellertid även andra hinder för förökning av fågelvirus i människoceller, t.ex. fågelinfluensavirus replikeras bättre

Tabell I. Laboratorieverifierade humanfall med fågelinfluensa (1,2).

År	Land	Typ	Antal smittade (Antal avlidna)	Symtom
1959	USA	Högpatoget H7N7	1	Konjunktivit
1980	USA	H7N7	2	Konjunktivit
1996	UK	H7N7	1	Konjunktivit
1997	Hongkong	Högpatoget H5N1	18(6)	Pneumoni, feber, organdysfunktion
1999	Hongkong	H9N2	2	ILS <sup>1</sup>
1999-2003	Italien	H7N7 (hög och lågpat.)	7	Asymtomastisk, serologiskt verifierade.
2002	USA	H7N2	1	ILS
2003	Hongkong	H9N2	1	Luftvägssymtom
2003	USA	H7N2	1	Luftvägssymtom
2003	Hongkong	Högpatoget H5N1	2 (1)	Pneumoni, feber, organdysfunktion
2003	Holland	Högpatoget H7N7	89 (1)	78 Konjunktivit, 5 konjunktivit + ILS, 2 ILS (1 dog). 3 av fallen var sekundärinfektioner.
Kontinuerliga utbrott sedan 2003	Asien och Afrika	H5N1	328 (200) <sup>2</sup>	Pneumoni, feber, diarré, organdysfunktion
2004	Kanada	Högpatoget H7N3	2	Konjunktivit och 1 hade också ILS.
2004	Egypten	H10N7	2	Luftvägssymtom
2006	UK	H7N3	1	Konjunktivit
2007	UK	H7N2	4	Konjunktivit

<sup>1</sup> ILS = influensaliknande sjukdom.

<sup>2</sup> Antalet fall registrerade den 10 september 2007 ([www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/)).

vid lägre pH och högre temperatur än humant influensavirus. Ögonens epitelceller uttrycker  $\alpha$ -2,3SA vilket kan förklara varför många som smittats av fågelinfluensa utvecklar konjunktivit (6).

Vid H5N1-infektion hos människa har virus påvisats i högre koncentrationer i luftvägarna samt i fler organ jämfört med infektion av humant influensavirus. Detta kan förklaras av att H5N1-virus replikerar snabbare samt att intracellulär klyvning av H möjliggör replikation i fler celltyper. Den systemiska infektionen samt den högre koncentrationen av virus leder till ökad cytokinutsöndring. Höga koncentrationer av IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, IP-10, MCP-1, MIG vid H5N1-infektion har påvisats (7). Vanliga laboratoriefynd vid H5N1-infektion är lymfopeni, trombocytopeni samt förhöjda leverenzym (3).

### Klinisk symtombild

Symtomen hos människa som smittats av fågelinfluensa varierar mellan olika utbrott (se Tabell I). En del influensavirusvarianter har enbart orsakat mild sjukdom med exempelvis konjunktivit och/eller övergående influensaliknande symtom, andra har orsakat allvarlig sjukdom med dödlig utgång (se Tabell I). De flesta fallen vid utbrottet i Holland 2003 med högpatogen H7N7 var lindrigt sjuka, men en person drabbades av en allvarlig lunginflammation och dog (4). Det virus som isolerades från patienten som dog hade mutationer i proteiner som ökade virusets virulens. Dessa mutationer påvisades inte hos de andra stammarna vid detta utbrott.

Under det nuvarande fågelutbrottet av H5N1 har de flesta humanfallen insjuknat med feber (ofta mer än 38 °C), och influensaliknande symtom såsom hosta och allmän sjukdomskänsla (3). Andningssvårigheter har utvecklats i genomsnitt fem dagar efter insjuknandet och har krävt respiratorvård i majoriteten av fall. Merparten av patienterna har haft symtom från andningsvägarna tidigt i förloppet och när de sökt sjukvård, men diarré, kräkningar, buksmärter, bröstsmärter och blödningar från näsa och munhåla har också rapporterats. Vattnig diarré förefaller vara vanligare vid influensa orsakad av H5N1 än vid normal säsongsinfluensa, och har ofta varit ett tidigt symtom. Fall av tarmsjukdom följt av symtom på encefalit har beskrivits hos ett fåtal patienter. Multiorgan dysfunktion (hjärta, njure, lever) har uppkommit i flera fall. Övriga, och för influensasjukdom ovanliga symtom, kan således förekomma. Det är främst unga personer som har infekterats av H5N1, 90 % av fallen är yngre än 40 år och 50 % av fallen är yngre än 20 år (8). Mortaliteten är högst för personer mellan 10–39 år. De serologiska studier som har gjorts rörande H5N1 tyder på att endast de med symtom har smittats. Det förefaller alltså inte föreligga någon asymtomatisk smittspridning (3,9,10). Diagnos kan ställas genom virusisolering, antigenpåvisning, nukleinsyredetektion (t.ex. PCR) samt serologi. Samtliga tester kan utföras på Smittskyddsinstitutet (SMI).

Inkubationstiden vid humana fall med H5N1 förefaller vara något längre (i snitt tre dagar) än vid normal säsongsinfluensa (en till två dagar), och har varierat mellan ett till åtta dygn, i något fall möjligen ännu längre (3). Multipel exposition har dock inte kunnat uteslutas hos alla fall, och WHO rekommenderar att man räknar med en inkubationstid på sju dagar vid utbrottsutredningar och vid smittspårning. H5N1 utsöndras längre än humaninfluensa och patienter med fågelinfluensa kan anses virusfria först efter sju dagars feberfrihet för vuxna och barn > 12 år samt från 22:a dagen efter insjuknandet för barn < 12 år (11).

### Pandemiberedskap

WHO har gjort en indelning av de olika faserna i en influensapandemi (se Tabell II). Idag är vi i fas 3 beträffande H5N1.

Det är dock tveksamt om H5N1 kommer att vara den influensavirusstam som kommer att orsaka nästa pandemi. Denna stam påvisades första gången 1996 i Kina och har sedan dess cirkulerat i Asien och på senare år i Afrika, Mellanöstern och Europa. Trots detta har relativt få personer smittats. Det visar hur svårt detta virus har för att infektera och anpassa sig till människa. Dock ökar risken för uppkomst av ett anpassat virus när fler människor infekteras.

Under de tidiga faserna av en influensapandemi kommer troligen inte ett vaccin att finnas tillgängligt. I dagens läge beräknas det ta minst två till sex månader, innan ett anpassat influensavaccin kan finnas på marknaden. Tillgången kommer under alla omständigheter sannolikt att vara starkt begränsad, framför allt i början av pandemin. Sverige saknar inhemsk influensavaccintillverkare och är helt beroende av import. Det finns ingen garanti för att Sverige får tillräckligt med influensavaccin för att täcka det nationella behovet. Det vaccin som kommer att utvecklas för en pandemisk virusstam kommer att skilja sig från det vaccin som används i dag. Ett pandemivaccin kommer bara att innehålla en virustyp (monovalent) och inte tre virustyper som normalt ingår i det årliga influensavaccinet (trivalent). Det kommer också sannolikt att innehålla en mindre mängd av vaccinantigen och ha nya immunstimulerande tillsatser (adjuvans), allt för att se till att vaccinet räcker till fler personer. För att uppnå en skyddande immunitet behövs troligen två vaccindoser, med ett intervall på åtminstone några veckor. Idag pågår flera kliniska försök med olika varianter av vaccin mot H5N1, H9N2, H2N2, H7N1 och H5N3.

Innan vaccin finns tillgängligt är antivirala läkemedel ett alternativ. Det finns nationella lager med antiviraler mot influensa som kan användas för att:

1. behandla de som löper risk för att bli svårt sjuka samt
2. ges i förebyggande i syfte för att upprätthålla viktiga samhällsfunktioner och för att förhindra smittspridning vid lokala utbrott i t.ex. familjer och på institutioner.

**Behandling och profylax med antivirala medel**

De på svenska marknaden tillgängliga antivirala medlen (neuraminidashämmare, zanamivir och oseltamivir) har i laborietester visat sig vara aktiva mot fågelinfluensavirus. Amantadin finns tillgängligt som licenspreparat. Merparten av fågelinfluensastammar är känsliga för amantadin, dock är en stor del av de H5N1-stammar som nu cirkulerar i Asien resistent. För att uppnå effekt av antivirala medel är det viktigt att behandlingen påbörjas så tidigt som möjligt och helst inom 36–48 timmar efter symtomdebut. Behandlingen kan även insättas i senare skede av H5N1-infektion, då virusreplikationen pågår under längre tid jämfört med humaninfluensa (upp till 15–17 dagar efter symtomdebut) (12,13).

Vid tre H7 utbrott har oseltamivir använts både som profylax och för behandling (14–16). Positiv erfarenhet av den profylaktiska behandlingen med oseltamivir mot H7 har rapporterats (16). För att undvika att smittas ska i första hand skyddsklädsel inklusive skyddsglasögon användas, men även oseltamivirprofylax kan bli aktuell (15). Vid dessa utbrott rekommenderade man att personalen som hanterade sjuka fåglar att vaccinera sig mot humaninflusan för att undvika risken för reassortment vid en eventuell dubbelinfektion.

Det finns inga systematiska studier gjorda på ef-

fekten av antiviral behandling av och profylax mot H5N1-infektion. Rekommendationer bygger därför på kliniska fallbeskrivningar samt på djurförsök. I musförsök skyddar både oseltamivir och zanamivir mot död vid infektion med H5N1 (17). Antiviral behandling resulterade i minskad virusmängd i lungorna och förhindrade spridning av virus till hjärnan (17,18). Bästa skyddseffekten erhöles vid antiviral behandling inom 48 timmar efter infektion med virus. Effekten varierade dock med virulensen av virus och för vissa H5N1-stammar krävdes högre dos och längre behandlingstid (17,18). Postexpositionsprofylax med oseltamivir har studerats på illrar (19). Man visade att 5 mg/kg/dag administrerat fyra timmar efter exposition skyddade mot död, det krävdes 25 mg/kg/dag för att uppnå samma skydd när profylaxen påbörjades efter 24 timmar.

Det är endast ett fåtal patienter med H5N1-infektion som har påbörjat antiviral behandling inom rekommenderad tidsrymd. År 2005 sammanställde WHO en rapport baserad på 59 H5N1-fall (3). Av dessa var 41 fall från det H5N1-utbrott som började 2003, varav endast 25 erhöles oseltamivirbehandling. Nitton av 25 (76 %) behandlade patienter dog, mot 13 av 16 (81 %) obehandlade patienter. I Thailand observerades en lägre dödlighet i H5N1-influensa hos patienter som fick oseltamivir tidigt (inom 4,5

Tabell II. Den nu gällande fasindelningen vid en influensapandemi från WHO.

Period	Fas	Definition
Interpandemiperiod	WHO fas 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inga nya influensavirussubtyper har upptäckts bland människor.</li> <li>En influensavirussubtyp som orsakat infektion bland människa kan förekomma bland djur. Risken för infektion och sjukdom hos människa bedöms som låg.</li> </ul>
	WHO fas 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inga nya influensavirussubtyper har upptäckts bland människor.</li> <li>En influensavirussubtyp cirkulerar bland djur och utgör en påtaglig risk för sjukdom hos människa.</li> </ul>
Pandemivarningsperiod	WHO fas 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infektion med en ny subtyp hos människa har bekräftats som dock ej spritts från människa till människa annat än i sällsynta fall.</li> </ul>
	WHO fas 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Små anhopningar av mänskliga fall identifierade med begränsad smitta mellan människor vilket antyder att virus är dåligt adapterat till människa.</li> </ul>
	WHO fas 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Större anhopningar av fall men spridningen fortfarande lokaliserad, vilket antyder att virus blir mer och mer adapterat till människa (påtaglig pandemisk).</li> </ul>
Pandemiperiod	WHO fas 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pandemi: ökad och oavbruten smitta mellan människor i samhället.</li> </ul>

dagar efter symtomdebut) jämfört med dem som fick behandling sent (nio dagar efter insjuknandet) (20). En sammanställning av åtta fall i Vietnam visade att oseltamivirbehandling (påbörjad inom 2–8 dagar) resulterade i snabb minskning av virusmängden i svalg hos de fyra fall som överlevde (12).

Eftersom zanamivir appliceras lokalt i luftvägarna bedöms medlet inte vara lämpligt för behandling av högpatogeta influensavirustyper med förmåga till systemspridning. En intravenös beredning av zanamivir utvärderas för närvarande i kliniska studier. Då merparten av de H5N1-stammarna som cirkulerar i Asien är resistent mot amantadin är detta medel inte ett optimalt val för behandling. Oseltamivir har använts mest eftersom medlet ger en systemisk behandlingseffekt. Peramivir är en ny neuraminidashämmare som för närvarande utvärderas kliniskt för intramuskulär och intravenös administration (21). Då peramivir också ger systemisk effekt kan den bli ett terapialternativ i framtiden. Kombinationsbehandling med amantadin och neuraminidashämmare i avsikt att reducera risken för utveckling av resistent virusstammar, är en strategi som för närvarande utforskas i kliniska studier.

Immunterapi med anti-H5N1-specifika antikroppar i form av neutraliserande monoklonala antikroppar eller polyklonala sera (konvalescent eller post-vaccination) har visat effekt i djurmodeller. Två fall av H5N1-infektion finns rapporterade som behandlades med både oseltamivir och konvalescent plasma framställt från individer som genomgått infektion (22). Båda patienterna överlevde. Ytterligare studiedata behövs för att utvärdera nyttan med denna strategi.

### **Rekommendationer för behandling av H5N1-infektion enligt WHO**

I maj 2006 sammanställde WHO en behandlingsrekommendation rörande H5N1-influensa hos människa (10). Den är baserad på den erfarenhet och de resultat som har uppnåtts vid behandling av de sporadiska H5N1-fall som har inträffat. Inga kontrollerade studieresultat finns för närvarande. Oseltamivir rekommenderas som förstahandsmedel vid behandling av H5N1-infektion (10,22–24).

En kort summering av WHO-rekommendationerna för svenska förhållanden är att:

- patienterna så tidigt som möjligt skall behandlas med oseltamivir, som andrahandsval zanamivir.
- kombinationsbehandling med oseltamivir och amantadin kan övervägas, då de H5N1-stammar som påvisats i Europa har varit känsliga för amantadin. För patient som smittats i Asien är kombinationsbehandling med amantadin inte ett alternativ på grund av spridningen av amantadinresistent stammar.

Vid ytterligare ett möte på WHO mars 2007 (22) rörande behandling av H5N1-infekterade patienter

rekommenderades:

- tidig behandling samt förlängd behandlingstid (tio dagar) med eventuellt dubbel dos av oseltamivir vid svår sjukdom.
- kombinationsbehandling med amantadin kan användas i länder med amantadinkänsliga H5N1-stammar.
- kortikosteroidbehandling endast till patienter med persisterande septisk chock och med misstänkt nedsatt binjurefunktion (steroidbehandling har inte visat effekt på förloppet av H5N1-infektion och hög steroiddos kan orsaka svåra biverkningar).
- antibiotikaprofylax skall inte användas.
- antibiotikabehandling skall endast användas vid samhällsförvärd lunginflammation samt vid verifierad bakteriell lunginflammation.

Den 15 augusti 2007 kom uppdaterade rekommendationer från WHO (24). Till redan nämnda åtgärder rekommenderas även:

- behandling med oseltamivir bör ges även vid behandlingsstart senare än två dygn efter symtomdebut. Detta då H5N1 replikeras under en längre period (15–17 dagar) än vanlig influensa.
- vid behov skall syrgasbehandling/respiratorvård samt chock/ARDS-behandling ske enligt gängse intensivvårdsriktlinje.

För patienter med svår sjukdom (pneumoni och kliniska tecken på progressiv sjukdom) rekommenderar WHO behandling med dubbla dosen av oseltamivir under 7–10 dagar. Högre oseltamivirdos och längre behandlingstid har ännu inte utvärderats i större skala på människa, men ökad effektivitet styrks av prekliniska data (17–19,25). Vid den högre doseringen är gastrointestinala besvär vanligare hos människa. Ett möjligt alternativ är tillägg av probenecid för att öka serumkoncentrationen av oseltamivir (26). Normaldosering av probenecid är 1 g två gånger dagligen (se Fass-text för fullständig information).

Patienter med nedsatt njurfunktion bör behandlas med reducerad dos oseltamivir (se Fass-text för information om dosreduktion). Patienter som har haft uppkastning inom en timma från medicinintag bör ta ny dos (10). För patienter med kraftig diarré finns det ännu inget underlag för ökad dosering för att kompensera försämrad läkemedelsabsorption. Detta bedöms individuellt.

Mycket begränsad data finns för behandling av H5N1-infektion med zanamivir, djurförsök visar dock ökad överlevnad vid behandling (17). Då medlet inhaleras ger det endast en lokal behandling av luftvägarna. Vid en H5N1-infektion med endast luftvägssymtom kan zanamivir användas för behandling av vuxna och barn  $\geq 5$  år förstahandsvalet är dock oseltamivir (10). Zanamivir rekommenderas om H5N1-stammen är oseltamivirresistent.

Amantadin bör inte användas vid behandling av

H5N1-infekterad patient då resistensutveckling är en övervägande risk.

#### Kombinationsbehandling

Kombinationsbehandling med oseltamivir och amantadin kan övervägas för att undvika utveckling av resistentastammar (22,24). Detta skall dock endast ske om man vet att stammen är känslig för amantadin. Kliniska studier med kombinationsbehandlingar pågår. Det finns för litet underlag för att kunna ge rekommendationer rörande ribavirin, immunglobuliner samt interferon (10).

### Rekommendationer för profylax mot H5N1 enligt WHO

För antiviral profylax mot fågelinfluensa har WHO gjort en riskgruppsgradering baserad på tillgängliga data för rapporterade H5N1-fall (10). Socialstyrelsen har baserat på grundval av denna rapport gjort en riskgruppsgradering anpassad till den svenska situationen med enstaka fall bland vilda fåglar (27). I första hand rekommenderas oseltamivir och profylaxen bör fortgå under 7–10 dagar efter sista kända expositionstillfället. Detta gäller även gravida (10,22,23). Vid fortsatt exponering skall samma dos användas. Uptill sex veckors profylax med oseltamivir tolereras väl (25).

Det finns mycket begränsad information om zanamivir och H5N1. Zanamivir kan dock ha effekt vid profylax mot H5N1-infektion. Då medlet kan vara aktivt mot oseltamivirresistent virus är det ett profylaxalternativ för sjukvårdspersonal i högriskgruppen som varit exponerad för en oseltamivirbehandlad patient.

Merparten av de H5N1-stammar som cirkulerar i Asien är resistentastammar mot amantadin. De H5N1-stam-

mar som har cirkulerat i Europa har dock varit känsliga mot medlet. På grund av hög risk för resistensutveckling samt CNS-biverkningar är amantadinprofylax ett sistahandsval. Om neuraminidashämmare inte finns tillgängliga kan medlet användas för antiviral profylax i gruppen med hög till medelhög risk för smitta.

#### Resistensutveckling

Resistensutveckling mot amantadin är vanlig vid behandling. Amantadin blockerar en jonkanal som bildas av M2-proteinet i influensa A-virusets hölje. Resistens orsakas av mutationer (position 26, 27, 30, 31 och/eller 34) i M2-proteinet (28). Merparten av alla fågelvirusstammar är känsliga för amantadin. Dock har de flesta av de högpatogeta H5N1-stammar som cirkulerar i Asien utvecklats resistens på grund av en mutation i position 31 i M2-proteinet (29). Denna mutation leder inte till försämrad tillväxt eller smittspridnings-egenskaper varför amantadinresistentastammar kan överföras effektivt.

Resistensutveckling mot neuraminidashämmarna är ovanligare och många av de mutationer i neuraminidas (N) som orsakar resistens ger även försämrad tillväxt- och spridningsegenskaper hos influensavirus (se Tabell III) (29–31). Idag har endast två mutationer (Arg152Lys för influensa B-stammar och Arg292Lys för N2-stammar) påvisats som orsakar korsresistens mot alla tre neuraminidashämmarna (peramivir inkluderad). Ytterligare en mutation (Glu 119Ala för N2-stammar) orsakar korsresistens mot zanamivir och oseltamivir. Resistentastammar har påvisats efter oseltamivirbehandling. Isolat från tre patienter i Vietnam uppvisade mutation His274Tyr (12,31). Mutation Asn294Ser identifierades i isolat från en patient från Vietnam samt

Tabell III. Sammanställning över de mutationer i N som orsakar resistens. Data anges för typ av neuraminidashämmare, typ av N, och om de har påvisats *in vitro* eller *in vivo* samt om mutationen orsakar försämrad smittspridning vid illerförsök (28–30). De som är markerade med fet stil har påvisats i H5N1-stammar (12,31–33).

N-hämmare	Influensa typ	Mutation	Påvisade <i>in vitro</i>	Påvisade <i>in vivo</i>	Transmission vid illerförsök
Zanamivir	A/N2, B	Glu119Gly	Ja	Nej	
Zanamivir	A/N2	Glu119Ala/Asp	Ja	Nej	
Zanamivir	B	Arg152Lys	Nej	Ja	Nej
Zanamivir	A/N2	Arg292Lys	Ja	Nej	Nej
Oseltamivir	A/N2	Glu119Val	Nej	Ja	Ja
Oseltamivir	B	Arg152Lys	Nej	Ja	Nej
Oseltamivir	B	Asp198Asn	Nej	Ja	
Oseltamivir	A/N1	<b>His274Tyr</b>	Ja	Ja	Reducerad
Oseltamivir	A/N2	Arg292Lys	Ja	Ja	Nej
Oseltamivir	A/N1, N2	<b>Asn294Ser</b>	Nej	Ja	
Peramivir	A/N2	Glu119Asp	Ja	Nej	
Peramivir	B	Arg152Lys	Nej	Ja	Nej
Peramivir	A/N1	<b>His274Tyr</b>	Ja	Ja	Reducerad
Peramivir	A/N2	Arg292Lys	Ja	Ja	Nej

två patienter från Egypten (32,33). Då de resistenta stammar från de två patienterna från Egypten isolerades endast två dagar efter påbörjad behandling spekulerades det i att de var smittade av fåglar som hade muterade stammar. Resistentsutveckling hos humaninfluensa har endast påvisats efter minst fyra dagars behandling (34).

Merparten av de aviära H5N1-stammarna kan delas in i två genetiska grupper (clades) baserat på deras hemagglutininsekvenser. Clade 1-virus inkluderar humana och fågelisolat från Vietnam, Thailand och Kambodja. Clade 2-virus identifierades först i fågelisolat från Kina och Indonesien, Japan och Sydkorea innan de 2005–06 spreds västerut till Mellanöstern, Europa och Afrika. Två studier har visat att Clade 2-virus har lägre känslighet för oseltamivir jämfört med Clade 1-virus (35,36). Clade 2-stammar har fem gånger lägre känslighet för oseltamivir jämfört med human H1N1-stammar, de är dock 40 gånger känsligare än resistenta H1N1-stammar (36).

Mutationer i hemagglutinin som orsakar sämre affinitet till den cellulära receptorn kan leda till resistens för neuraminidashämmarna (28). Mutanten är inte beroende av neuraminidas-aktiviteten för att kunna frigöras från den infekterade cellen. Mutationer i hemagglutinin orsakar dock försämrade infektivitet då viruset är beroende av en optimal bindningsaffinitet till den cellulära receptorn för infektion.

Det finns risk för resistensutveckling hos H5N1-virus mot neuraminidashämmare om man måste börja behandla många människor, varför det finns behov av nya antiviralmedel. Kombination av flera preparat har visats vara effektivt för att förhindra resistens när man behandlar hiv-smittade, och sannolikt kommer kombinationsbehandling att behövas också för H5N1. Man forskar nu på medel som verkar på helt andra proteiner än dem som påverkas av zanamivir och oseltamivir och flera substanser har preliminärt gett lovande resultat.

Mer information om H5N1:

[www.fagelinfluensa.info](http://www.fagelinfluensa.info)  
[www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)  
[www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)  
[www.ecdc.eu](http://www.ecdc.eu)  
[www.who.int](http://www.who.int)

#### Referenser

- ECDC. Table: Low Pathogenicity Avian Influenza (LPAI) - Human Cases recorded in the literature. [www.ecdc.europa.eu/Health\\_topics/Avian\\_Influenza/pdf/Table%20Low%20Pathogenicity.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/Health_topics/Avian_Influenza/pdf/Table%20Low%20Pathogenicity.pdf)
- Arabi Y, Gomersall CD, Ahmed QA, et al. The critically ill avian influenza A (H5N1) patient. *Crit Care Med* 2007;35:1397–403. Review.
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374–85. Review.
- Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus. (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1356–61.
- Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435–6.
- Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis* 2005;5:184–8.
- Cinatl J, Michaelis M, Doerr HW. The threat of avian influenza A (H5N1): part II: Clues to pathogenicity and pathology. *Med Microbiol Immunol*. 2007 Apr 4; (Epub ahead of print).
- Chen JM, Chen JW, Dai JJ, et al. A survey of human cases of H5N1 avian influenza reported by the WHO before June 2006 for infection control. *Am J Infect Control* 2007;35:351–3.
- Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. WHO Rapid Advice Guideline Panel on Avian Influenza. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007;7:21–31. Review. Alternativt WHO's fullständiga dokument: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html)
- Liem NT, Lim W; World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:210–5.
- Socialstyrelsen: Stöd för sjukvårdens handläggning av humana fall med misstänkt fågelinfluensa (H5N1). [www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/1AC865D7-E9C4-41B4-B65D-ADCA734AB7CB/5861/20061303.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/1AC865D7-E9C4-41B4-B65D-ADCA734AB7CB/5861/20061303.pdf)
- De Jong MD, Than TT, Khan TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *New Engl J Med* 2005;353:2667–72.
- De Jong M, Simmons CP, Than TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nature Medicine* 2006;12:1203–7.
- Skowronski DM, Li Y, Tweed SA, et al. Protective measures and human antibody response during an avian influenza H7N3 outbreak in poultry in British Columbia, Canada. *CMAJ* 2007;176:47–53.
- JS Nguyen-Van-Tam P Nair, P Acheson, (on behalf of Incident Response Team). (2006) Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. *Eurosurveillance* 11 issue 5. [www.eurosurveillance.org/ew/2006/060504.asp](http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060504.asp)
- Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587–93.
- Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K, Webster RG (2001) Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 45:2723–2732
- Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2001;48:101–15.
- Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA, et al. Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1414–24.
- Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201–9.
- Barroso L, Treanor J, Gubareva L, et al. Efficacy and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor peramivir in experimental human influenza: randomized, controlled trials for prophylaxis and treatment. *Antivir Ther* 2005;10:901–10.

22. WHO: Summary of the second WHO consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A(H5N1) virus [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/meeting19\\_03\\_2007/en/print.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/meeting19_03_2007/en/print.html)
23. WHO: Advice on use of oseltamivir [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/oseltamivir2006\\_03\\_17/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/oseltamivir2006_03_17/en/)
- WHO: Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/clinicalmanage07/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage07/en/index.html)
25. Yen HL, Monto AS, Webster RG, et al. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005;192:665–72.
26. Hill G, Cihlar T, Oo C, et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion—Correlation of in vivo and in vitro studies. *Drug Metab Dispos* 2002;30:13–9.
27. Socialstyrelsen: Hur undviker vi att människor smittas vid ett utbrott av fågelinfluensa, och hur hanterar vi dem som redan har smittats? [www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2006/9236/2006-130-4.htm](http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2006/9236/2006-130-4.htm)
28. Hurt AC, Ho HT, Barr I. Resistance to anti-influenza drugs: adamantanes and neuraminidase inhibitors. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:795–805. Review.
29. Cinatl J, Michaelis M, Doerr HW. The threat of avian influenza A (H5N1). Part III: antiviral therapy. *Med Microbiol Immunol* 2007 Apr 12; (Epub ahead of print).
30. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J. Infect. Dis* 2004;190:1627–30.
31. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005;437:1108.
32. WHO: Avian influenza - situation in Egypt - update [www.who.int/csr/don/2007\\_01\\_18/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2007_01_18/en/index.html)
33. Normile D, Enserink M. Avian influenza. With change in the seasons, bird flu returns. *Science* 2007;315:448.
34. Ward P, Small I, Smith J, et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(Suppl 1):5–21.
35. Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA, et al. Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1414–24.
36. McKimm-Breschkin JL, Selleck PW, Bhakti Usman T, et al. (2007) Reduced sensitivity of influenza A (H5N1) to oseltamivir. *Emerg Infect Dis Sep*; Epub ahead.