



# Resistens hos influensavirus

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Infeksjon med influensavirus kan forebygges og behandles med antivirale medikamenter. Bruken av slike medisiner har i Norge vært nokså liten, men de har en viktig plass i vår beredskap mot pandemisk influensa, der det kan bli vanskelig å ha en tilpasset vaksine tilgjengelig før den kommer til landet. Mens den første generasjonen influensamedisiner i stor grad har ført til utvikling av resistens hos virus, har det med de mer moderne neuraminidasehemmerne inntil nylig vært lite problemer med resistens.

**Materiale og metode.** Grunnlagsmaterialet for denne oversikten er frem-skaftet gjennom søk i publisert materiale. I tillegg bygger artikkelen på kunnskap og erfaring fra virologisk arbeid og deltakelse i nasjonal og internasjonale influensaovervåking, inkludert overvåking av resistens.

**Resultater.** Mens resistens har vært et kjent problem i lengre tid for de gamle influensamidlene amantadin og rimantadin, ble det vinteren 2007–08 klart at enkelte virus også kan utvikle utbredt resistens overfor neuraminidasehemmeren oseltamivir. Overvåking av resistens er avgjørende for riktig valg av empirisk behandling ved influensa-infeksjon og vil i tillegg være en av de viktigste oppgavene ved det nasjonale influensalaboratoriet under visse faser av en pandemi.

**Fortolkning.** Situasjonen vi nå har – med økende resistensproblemer – forsterker ytterligere behovet for overvåking samt for nye medikamenter og behandlingsregimer.

> Se også side 2552

**Olav Hungnes**

*olav.hungnes@fhi.no*

**Susanne Gjeruldsen Dudman**

Avdeling for virologi

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Influensa er sykdom forårsaket av infeksjon med influensavirus, som deles inn i tre typer – A, B og C. Mens type C er sjelden og ikke pleier å gi epidemiske utbrudd, forårsaker type A og type B årvisse vinterepidemier på den nordlige og den sørlige halvkule. Influensa A deles videre inn i flere distinkte subtyper. Av disse har to, A(H1N1) og A(H3N2), sirkulert hos mennesker de siste tiårene. Subtypen angir hvilken utgave av de to overflateantigenene hemagglutinin (H) og neuraminidase (N) viruset er utstyrt med. Disse subtypene er antigenet såpass ulike at immunitet mot én ikke beskytter mot virus av andre subtyper. Til dels meget høy forekomst av sykdom under epidemiene er plagsomt for de syke og et problem for samfunnet, men sykdommen er stort sett selvbegrensende. Det som gjør influensa til et betydelig folkehelseproblem, er at epidemiene ledsages av tilfeller med alvorlige komplikasjoner, sykehusinnleggelseser og død. Visse tilstander er assosiert med økt helserisiko ved influensasykdom, og særlig for mennesker med disse anbefales årlig vaksinasjon mot influensa (1).

Lokalt dør gjerne virusene helt ut etter at et utbrudd er over. Andre virus reintroduseres i forkant av neste vintersesong ved at smittede personer bringer dem med seg fra andre steder i verden. Influensavirus kjenne-tegnes også ved hurtig evolusjon. Til forskjell fra mange andre virus ser man derfor samme slags virus over hele verden i samme periode, mens et gitt sted hjemsokes av forskjellige virus fra en vinter til en annen.

Denne hurtige evolusjonen har også betydning for influensavirusenes tilpasning til antivirale legemidler. Med utgangspunkt i nyere litteratur, internasjonalt nettverks-samarbeid samt erfaring fra det nasjonale influensalaboratoriet presenterer vi her en oversikt over antiviral resistens hos influensa – inkludert forekomst, hvordan resistens oppstår, klinisk betydning, resistensundersøkelser, resistensovervåking, fremtidsutsikter og betydning for pandemiberedskap.

## Materiale og metode

Artikkelen er basert på ikke-systematiske søk i publisert materiale samt forfatterens kunnskap og erfaring.

## Pattedyr og fugler, zoonoser og pandemisk influensa

I tillegg til de årvisse epidemiene hos menneskene eksisterer influensa A-virus hos en rekke dyr – spesielt hos svømmefugler, som er de viktigste vertene og trolig opphavet til influensa A hos alle andre arter. De aller fleste av disse virusene er godt tilpasset disse artene og tilsvarende dårlig tilpasset det å smitte mennesker. Men de representerer et antigen mangfold som går langt utover det mennesker utvikler immunitet mot gjennom de virusene som sirkulerer hos oss. Sporadisk kan zoonotisk influensainfeksjon forekomme, vanligvis uten at smitten spres videre til andre. Infeksjon kan resultere i alt fra subklinisk forløp til svært alvorlig sykdom, slik som ved de høypatogene A(H5N1)-fugleinfluensavirusene som har sirkulert det siste tiåret.

Siden influensavirus fra dyr vil være antigen helt ulike våre eksisterende virus, har de ekstra stort epidemisk potensial dersom de først får evnen til effektivt å smitte fra menneske til menneske. Slik inntreden av antigen nye influensa A-virus har skjedd med noen tiårs mellomrom opp gjennom historien og har resultert i ekstra store og alvorlige epidemier – pandemier. Postpandemisk etablerer det nye viruset seg som den fremherskende subtypen av sesongmessig influensa A frem til neste pandemi. Influensapandemier er tidligere kommet uten varsel, og man har ikke kunnet frembringe vaksiner tidnok til å bruke dem under pandemien i stor skala. Slik vil det kanskje også bli under neste pandemi, særlig i begynnel-

## Hovedbudskap

- Resistens er et kjent problem for M2-blokkene
- Oseltamivirresistens hos A(H1N1)-virus vokste overraskende frem vinteren 2007–08
- Resistens kan vokse frem selv uten utstrakt bruk av antivirale midler
- Resistensovervåking er nødvendig for å kunne gi anbefalinger om riktig pasientbehandling

sen, og i mange land har man derfor forhåndslagret antivirale medikamenter som en viktig del av beredskapen mot pandemisk influensa (2).

**Antivirale midler mot influensa**

To klasser av antivirale midler er i bruk mot influensa, M2-blokkere og neuraminidasehemmere (3). Den hemmende effekten av M2-blokkeren amantadin har vært kjent siden 1960-årene, og amantadin samt en videreutvikling, rimantadin, har vært i bruk siden da, særlig i Asia, USA og Sovjetunionen/Russland. M2-blokkere hemmer virusreplikasjonen av influensa A, men har ingen effekt på influensa B- eller influensa C-virus. I studier er det vist at begge disse midlene har kunnet forebygge influensa A-sykdom i 70–90 % av tilfellene, og at de kan redusere sykdomsvarigheten og alvorlighetsgraden ved influensa A dersom behand-

ling igangsettes innen de to første sykdomsdøgn (4). Bruken har vært begrenset av blant annet sentralnervøse bivirkninger. Spesielt gjelder dette amantadin, men også rimantadin i noe mindre grad (4). Den norske pandemiberedskapen omfatter også et beredskapslager av rimantadin til profylaktisk bruk (2). Preparatene er ikke registrert i Norge for behandling av influensa, men amantadin har på godkjeningsfritak vært benyttet mot Parkinsons sykdom.

I 1999 ble zanamivir (inhalasjonspreparat), den første neuraminidasehemmeren, godkjent for klinisk bruk mot influensa. I 2002 fikk den første perorale neuraminidasehemmeren, oseltamivir, markedsførings-tillatelse i Norge. Disse medikamentene var blant de første «designerdrugs», dvs. molekylstrukturer konstruert ved hjelp av datamaskiner for å passe til virusproteinets kjente struktur. Dette er de preparater som er

godkjent på det norske markedet som profylakse og behandling mot influensa type A og type B. Virkningsmekanisme (fig 1–3, ramme 1, ramme 2) (5) og klinisk effekt av de to medikamentene er stort sett like. Oseltamivir har kunnet forebygge influensa hos opptil 89 % av friske voksne (6), zanamivir tilsvarende hos opptil 84 % (7). Det er vist at midlene reduserer sykdomsvarigheten med inntil to dager hos friske voksne eller barn med laboratorieverifisert influensa (6). Graden av sykdom reduseres signifikant hos ellers friske voksne og barn, f.eks. forkortes febervarigheten. Effekten har ikke vært studert i tilsvarende grad overfor infeksjon med A(H5N1)-virus fra fugl.

For øvrig er det under utprøving parenterale midler myntet på alvorlig syke, intravenøst zanamivir og peramivir, sistnevnte også en neuraminidasehemmer.

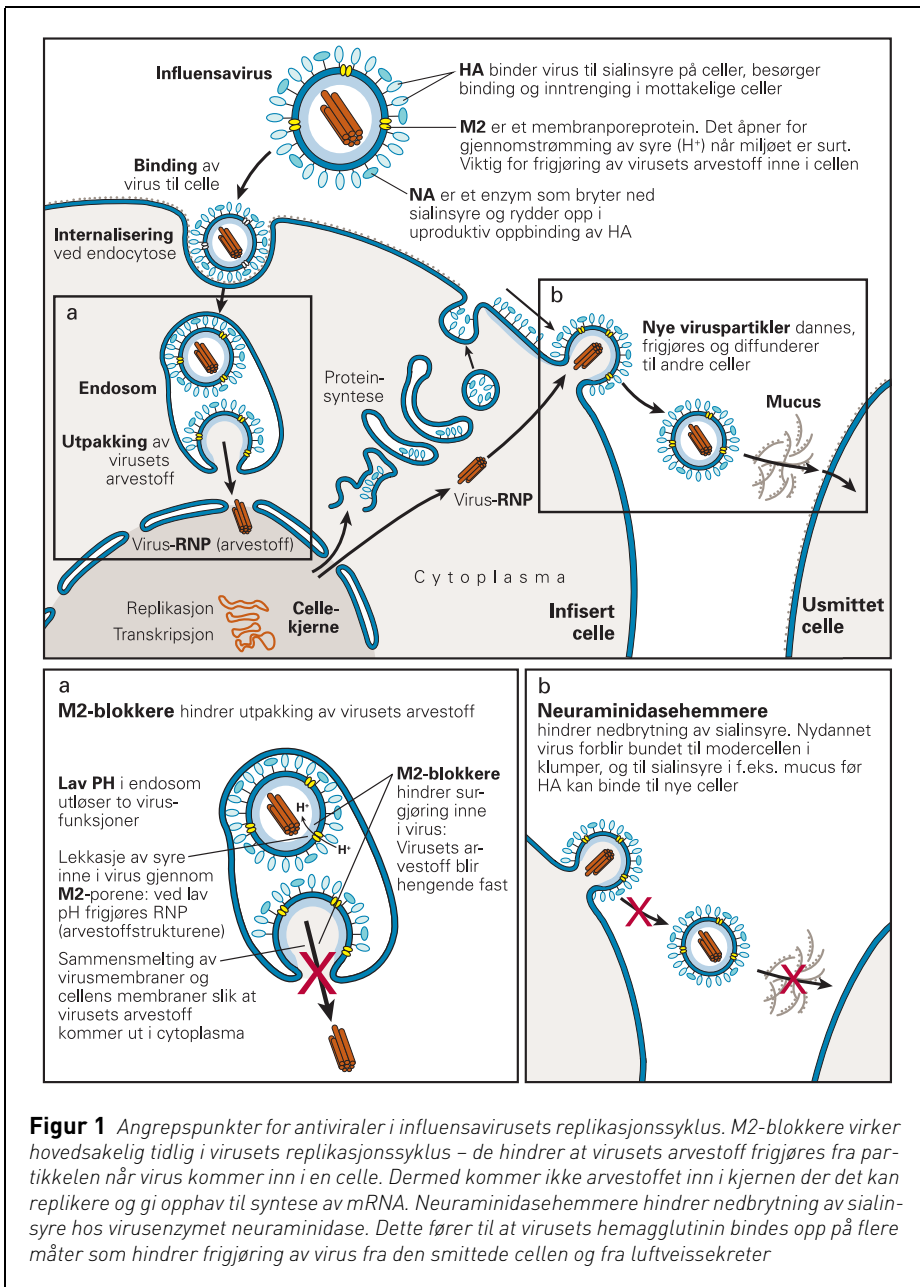
Bruk av neuraminidasehemmere mot influensa har her i landet vært svært begrenset, ifølge tall fra norske apoteker (8). Fra myndighetenes side har anbefalinger om bruk primært rettet seg mot risikogrupper med større sannsynlighet for alvorlig forløp og død eller mot dem som utvikler alvorlig influensasykdom som krever sykehusinnleggelse (1). Med «risikogrupper» menes personer med alvorlig kronisk luftveissykdom, kronisk hjerte- og karsykdom, diabetes eller svekket immunforsvar, beboere i alders- og sykehjem og personer over 64 år. Behandlingen skal ifølge produsentene igangsettes innen 48 timer etter symptomdebut. En kohortstudie fra Canada viste imidlertid signifikant redusert dødelighet også hos hospitaliserte der neuraminidasehemmerbehandlingen først ble startet etter mer enn 48 timer (9). De viktigste forebyggende tiltak mot influensa er imidlertid årlig vaksinasjon og god håndhygiene samt begrenset nærkontakt med influensasyke.

**Forekomst av resistens mot antiinflusamidler**

Høy mutasjonsrate hos RNA-virus som f.eks. influensavirus gir stor mulighet for seleksjon av resistente virus og kan føre til at antivirale medikamenter ikke har klinisk effekt.

Kort etter oppdagelsen av den antivirale effekten mot influensa hos M2-blokkerne amantadin og rimantadin i begynnelsen av 1960-årene observerte man resistensutvikling ved laboratorieforsøk mot begge disse midlene (10). Kliniske studier i 1980-årene viste at resistens mot M2-blokkerne spredte seg raskt hos både barn og voksne under behandling (11). Det ble klart at stammer som er resistente overfor M2-blokkerne har evnen til både å smitte mellom mennesker og forårsake sykdom (12).

Resistens mot oseltamivir har inntil nylig vært rapportert i liten grad (13, 14). I studier der det ble tatt prøve både før og etter behandling med zanamivir, klarte man ikke å påvise resistens hos noen, men det har vært



publisert en rapport om zanamivirresistens hos et barn med influensa B (14). Strukturlikheten mellom det naturlige substratet og zanamivir, samt medikamentets høye konsentrasjon i luftveiene, der virusreplikasjonen skjer, bidrar til å redusere faren for resistensutvikling (14). Ulike influensavirus viser varierende følsomhet overfor neuraminidasehemmere. Samtidig forekommende resistens mot både M2-blokker og oseltamivir har vært sett hos immunsvekkede under etterfølgende behandling med disse midler mot influensa A-infeksjon (15).

For M2-blokkere er det ved bruk observert at resistente stammer har smittet videre (12), mens dette ikke tidligere har vært sett på som et problem ved neuraminidasehemmerne (16).

### Hvordan oppstår og opprettholdes resistens?

Resistens kan utvikle seg på ulike måter. Den resistente formen kan oppstå ved mutasjon, ved utveksling av genmateriale mellom ulike influensavirus eller den kan være til stede i utgangspunktet som en sjelden variant. En resistent mindretallsform kan overta i en viruspopulasjon ved tilfeldigheter eller som resultat av seleksjon. Seleksjon kan skje når en aktuell antiviral substans er til stede uten at virusreplikasjonen hindres fullstendig, f.eks. ved suboptimal konsentrasjon av substans eller fordi viruset i utgangspunktet ikke er særlig følsomt. Men det kan også hende at resistensegenskapen ligger i en virusvariant som har en annen fordel, og at resistensen altså «rir» på en annen fordelaktig egenskap som fremmer denne varianten fremfor andre virus. Resistens kan altså vokse frem i fravær av antivirale midler så sant mutasjonen som gir resistens ikke medfører noen vesentlig evolusjonær ulempe for viruset.

### Metoder for påvisning av resistens

Metodene som laboratorier bruker til å bestemme om virusisolater skal klassifiseres som følsomme eller resistente overfor et medikament, er enten fenotypiske eller genotypiske. Ved fenotypiske metoder kan man bestemme hvilken konsentrasjon av et antiviralt middel som hemmer viruset. De vanligste metodene for neuraminidasehemmeres vedkommende måler fall i neuraminidasens enzymaktivitet med økende konsentrasjon av det farmasøytisk aktive virkestoffet. Man kan dermed bestemme  $IC_{50}$ , altså den medikamentkonsentrasjonen som gir 50% hemming av det aktuelle virusets neuraminidaseaktivitet.

Ved genotypiske metoder påvises mutasjoner som fra før er kjent og er vist å forekomme hos det enkelte resistente virus. Med molekylærbiologiske teknikker får man informasjon om genskvenser i spesifikke målområder av virusgenomet. Genotypiske metoder krever at den genetiske årsak til virusresistensen er blitt identifisert og at tilste-

## Ramme 1

### M2-ione kanalblokkere og resistens

- M2 er et influensa A-virusprotein som sitter i lipidmembranen og fungerer som en ione kanal
- M2-ione kanalen åpner seg i surt miljø og slipper H<sup>+</sup> gjennom, for på denne måten å utjevne pH
- Kritisk funksjon når viruset kommer inn i en celle (fig 1)
  - Virus internaliseres ved endocytose
  - Inne i vesiklene (endosomene) er det surt miljø; M2-kanalene åpner seg og slipper syre inn i viruspartikkelen
  - Lav pH inne i viruset løser opp strukturen slik at virusets arvestoff ikke sitter fastbundet
  - Samtidig smelter vesikkel- og virusmembran sammen slik at det som var inne i viruset, nå kan slippe ut i cytosol (fig 1)
- Hvis ione kanalfunksjonen svikter (f.eks. hemmes med en M2-blokker), vil ikke virusets arvestoff unnsnippe og vandre til cellekjernen. Cellen blir dermed ikke produktiv infisert
- Amantadin og rimantadin er de tilgjengelige M2-blokkerne, ingen er registrert i Norge for bruk mot influensa, men Norge har et beredskapslager av rimantadin for bruk til forebygging under en pandemi
- En rekke mutasjoner i M2-genet kan oppheve den hemmende effekten av amantadin og rimantadin (fig 2). En slik mutasjon, S31N, er blitt svært utbredt hos humane A(H3N2)-virus og påvirker ikke virusets spredningsevne negativt
  - De kjente mutasjonene er godt definert, dette gjør at genotypisk resistensbestemmelse er velegnet

Nyere kjennskap til M2-kanalens detaljerte struktur kan vise vei mot nye hemmere som er mer robuste mot resistensutvikling (5).

deværelsen av genet sikkert kan forutsi om viruset er resistent. Sammenhengen mellom funn av virusmutasjoner og disses betydning for resistens må evalueres i studier av viruset. Genotypiske metoder benyttes ved resistensundersøkelser for både neuraminidasehemmere og M2-blokkere.

### Klinisk betydning av resistente influensavirus

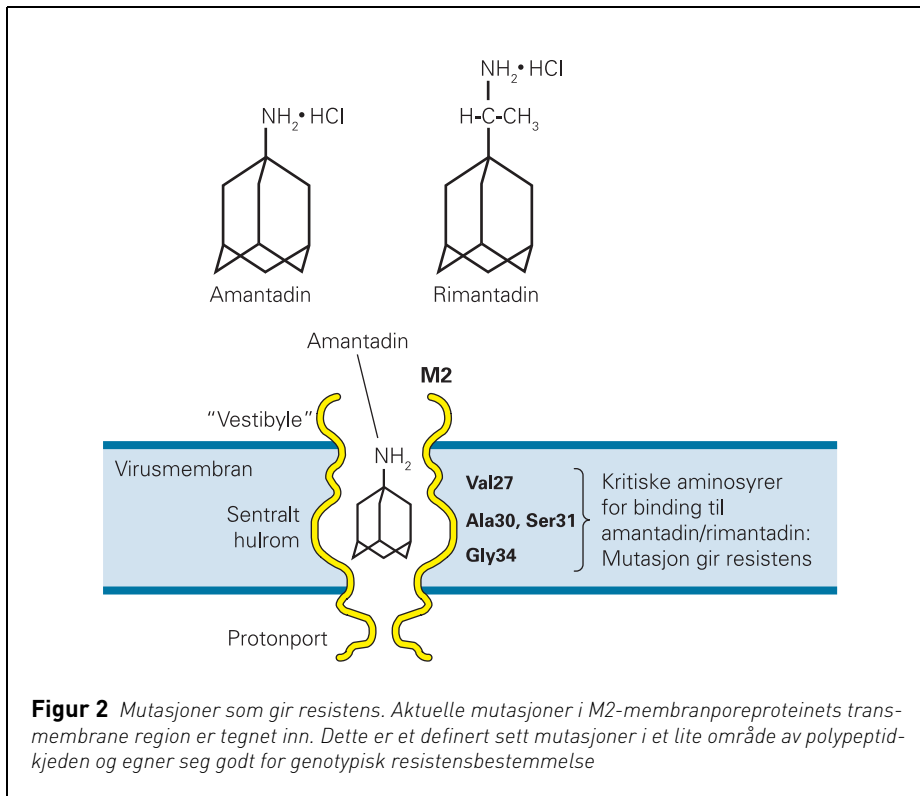
Ved en alvorlig forløpende influensainfeksjon som krever spesifikk behandling, vil antiviral resistens ha svært viktig klinisk betydning. Spesielt gjelder dette for pasienter med risiko for komplikasjoner. Hos immun-

## Ramme 2

### Neuraminidasehemmere og resistens

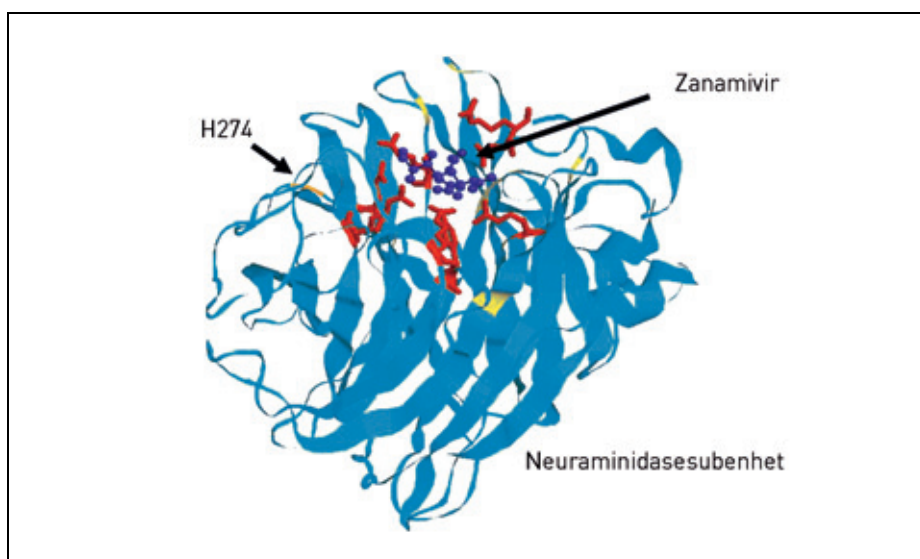
- To store glykoproteiner på virusoverflaten, hemagglutinin (HA) og neuraminidase (NA)
  - HA binder til bestemte typer sialinsyre på celler og besørger celletropisme, internalisering og membranpenetrasjon
    - HA kan også binde seg til sialinsyre på måter som ikke fremmer infeksjon (aggregering, oppbinding i mucus, vedhefting til cellen viruset kommer fra m.m.)
  - NA, det andre store glykoproteinet, er et enzym som bryter ned sialinsyre, dvs. samme type molekyl som HA binder til
    - NA bidrar til at virusets HA ikke forblir bundet til sialinsyre på uproduktive måter
  - Viruset er avhengig av at de to funksjonene reseptorbinding og reseptornedbrytning er i balanse
- Bortfall av NA-enzymfunksjon fører til at virusets HA bindes opp til sialinsyre slik at virus ikke får passere like fritt fra celle til celle
- Neuraminidasehemmere er konstruert for å likne tilstrekkelig på sialinsyre til at de binder til og blokkerer NA-enzymets aktive sete (fig 3). Deres design etterstreber binding til punkter på enzymet som ikke kan variere uten at det rammer enzymfunksjonen
  - De fleste mutasjoner som gir delvis eller fullstendig resistens mot hemmerne reduserer også NA-enzymets funksjon og virusets levedyktighet
  - Noen resistensmutasjoner påvirker binding av både oseltamivir og zanamivir og gir kryssresistens, mens andre mutasjoner gir resistens mot det ene midlet og ikke det andre
    - Zanamivir ligger noe nærmere strukturen til enzymets naturlige substrat og har en noe mer robust resistensprofil enn oseltamivir hos influensa A
  - NA hos influensavirus A foreligger i ni ulike subtyper, hvorav to subtyper for virus hos mennesker (N1 og N2),
    - resistensmutasjonene hos de ulike NA-subtypene skiller seg fra hverandre
  - Man har ikke full oversikt over mutasjonene som gir resistens mot neuraminidasehemmere, derfor er ikke genotypisk resistensbestemmelse alene like pålitelig som for M2-blokkerne





svekkede vil resistens kunne få stor betydning både for sykdomsforløpet og som smittekilde, da disse pasientene oftere har infeksjon av lengre varighet og med større virusmengde og høyere replikasjonsrate, noe som bidrar til resistensutvikling (17). Klinisk behandlingssvikt kan imidlertid skyldes annet enn resistente virus, og her kan resistensundersøkelse være til hjelp i utredningen.

Ved influensa er det lite realistisk å få utført resistensbestemmelse før behandlingsstart fordi tidsrommet for virkningsfull behandling er meget kortvarig. Selv laboratorieverifisering av influensa kan ta for lang tid. Behandlingen vil derfor bli empirisk. Valg av behandling bør bygge på resultater fra resistensovervåking og på kunnskap om mulig kryssresistens.



### Overvåking av resistens

Studier fra første halvdel av 1990-årene viste lav forekomst av resistens mot M2-blokkere, for A(H3N2)-virus var det 0,8 % resistente stammer globalt (18). Imidlertid viste et tiårsmateriale at dette tallet var økt til 12,3 % i 2004, og i 2005 var det i Kina hele 96 % resistens (18). I USA mot slutten av 2005 var 92 % av A(H3N2)-virus resistente, derfor advarte Centers for Disease Control and Prevention klinikere mot bruk av M2-blokkere i resten av influensasessongen. For A(H1N1)-virus viste det seg å være 15,5 % resistens overfor M2-blokkere globalt i 2005–06 (18).

Et verdensomspennende nettverk for overvåking av resistens mot neuraminidasehemmere har fungert siden 1999 (NISN) (19). Frem til 2002 var 2 287 isolater analysert, og det ble ikke observert noen økning i forekomsten av resistens i løpet av denne perioden (13).

Innenfor rammen av et europeisk samarbeid, VIRGIL (20), gjøres det resistensundersøkelser på virus som de nasjonale laboratoriene i det europeiske influensaovervåkingssamarbeidet EISS oversender til WHO's referanselaboratorium i England. Videre arbeides det med standardisering, anbefalinger, oppløring og tilrettelegging for etablering av slike analyser i de land der man ønsker å gjøre slike undersøkelser selv. Norge deltar i denne overvåkingen og har sendt influensavirusisolater til England for resistensundersøkelser parallelt med at bruk av slike analysemetoder er igangsatt her.

Selv om bruken av antivirale midler i vanlige influensasessonger hittil har vært meget liten i Norge, kan resistensovervåking ha betydning for de pasienter som trenger effektiv behandling. Begge de to klassene av antivirale midler har videre en sentral rolle i vår beredskap mot pandemisk influensa, og optimal bruk av disse virkemidlene, særlig av M2-blokkeren rimantadin, avhenger av god og tilnærmet «sanntids» oversikt over resistensforholdene. På bakgrunn av dette har Helse- og omsorgsdepartementet gitt Folkehelseinstituttet i oppdrag å etablere slik overvåking og å styrke det nasjonale influensalaboratoriet slik at overvåkingen kan opprettholdes under en stor epidemi/pandemi. For å kunne fylle denne funksjonen må resistensovervåking også utføres under vanlige influensaepidemier.

### Influensavinteren 2007–08 – et tidsskille for resistens

I motsetning til tidligere var det denne vinteren resistens mot oseltamivir i en uventet stor andel av influensa A(H1N1)-virusene (21). Hos to tredeler av norske stammer i influensasessongen 2007–08 ble det påvist en histidin-til-tyrosin-mutasjon i posisjon 274 i N1-neuraminidasen (H274Y), som fører til høygradig resistens mot oseltamivir og det beslektede midlet peramivir. De mutante virusene er imidlertid fortsatt fullstendig

følsomme for zanamivir samt for M2-blokkere. Denne spesielle resistensfrembringende mutasjonen har vært kjent i noen år, men i tidligere studier har den alltid rammet virusets levedyktighet alvorlig (22) og ikke vært observert i sirkulerende A(H1N1)-virus. Da vi i januar 2008 først så denne historisk høye andelen resistente mutanter hos influensapasierter uten åpenbar tilknytning til hverandre, ble det sett som et varsel om at noe nytt hadde hendt med A(H1N1)-virusene. For best mulig å kunne bringe på det rene omfanget og implikasjonene av funnet sendte Norge varsel til WHO under det internasjonale helsereglementet om en mulig hendelse med internasjonal folkehelsebetydning. Nasjonalt ble det umiddelbart sendt ut et varsel om forholdet til spesialisthelsetjenesten, og det ble varslet på Folkehelseinstituttets nettsider (1) og i en MSIS-rapport (23), slik at klinikere med pasienter som trengte effektiv behandling mot influensavirusinfeksjon skulle være oppmerksom på det nye resistensbildet og velge medikament i henhold til dette.

Gjennom den påfølgende intensiverte overvåkingen i Norge, i Europa og i verden for øvrig er resistente virus blitt funnet i mange land, men ingen steder på langt nær så hyppig som her i landet (24). Et viktig tilleggsmoment er at fremveksten av resistens har skjedd i tilnærmet fullstendig fravær av oseltamivirbruk her. Den store variasjonen i forekomst fra land til land kan bero på hvilke virus som tilfeldig ble brakt til de ulike landene i forkant av sesongen. Samtidig tyder foreløpige data ikke på at de resistente stammene har annerledes spredningsevne eller at infeksjon med slike stammer gir forskjellig klinisk bilde enn tilsvarende ikke-resistente virus. Det er heller ikke data som tyder på at resistensen har oppstått i Europa eller er blitt opprettholdt på grunn av bruk av antivirale medikamenter. Det er like fullt mulig at resistensen opprinnelig oppsto hos pasienter eksponert for oseltamivir.

Den umiddelbare betydningen av disse funnene er kanskje ikke så stor – den opptrer i et influensavirus som sjelden gir store epidemier eller gjør mange spesielt syke. De to andre influensavirusene, inkludert A(H3N2)-virusene (som utgjør et mye større folkehelseproblem), er uberørt av dette. Videre er ikke oseltamivirbruken særlig utbredt, spesielt ikke i Norge, så det var trolig nok så få pasienter som ble behandlet uten virkning på grunn av dette. Like fullt har dette norske funnet her i landet og i en rekke andre land vært et lite jordskjelv – bildet av nesten fraværende resistensproblematikk for neuraminidasehemmerne er dramatisk endret.

Det at den samme mutasjonen hos tilsvarende virus for få år siden førte til kraftig nedsatt spredningsevne, tyder på at det i mellomtiden kan ha skjedd endringer i viruset som tilrettelegger for denne resistensmutasjonen. Det er viktig å få kartlagt hva slags endringer dette i tilfelle kan være og om de

for eksempel også kan tenkes å oppstå hos H5N1-fugleinfluenzavirus, som har samme NA-subtype som de humane H1N1-virusene.

Det er ikke mulig å forutsi hva som vil skje fremover med de oseltamivirresistente A(H1N1)-virusene som har oppstått det siste året – om de vil øke videre eller bli helt borte i løpet av noen sesonger, slik det gjerne går med mange influensavarianter. Den globale bruken av oseltamivir utgjør neppe et tilstrekkelig seleksjonspress til i seg selv å sørge for at de overlever i det lange løp. I den begynnende influensasesongen på den sørlige halvkule er A(H1N1)-virusene stort sett i mindretall, men de første 23 testede virusene fra Sør-Afrika har alle vært resistente (25).

### Implikasjoner for fugleinfluenza- og pandemiberedskap

Et virus som følges nøye fordi det anses å være en betydelig pandemirussel, er asiatisk A(H5N1)-virus. På grunn av at man har observert en del tilfeller med adamantanresistente A(H5N1)-stammer (dette gjaldt særlig varianter som sirkulerte i Vietnam/Thailand i 2004–05), er disse midlene ikke anbefalt som førstehåndspreparater ved slike infeksjoner (26). Høygradig resistens mot neuraminidasehemmere har ikke vært vanlig (27), men nylig har det også vært påvist større eller mindre grad av oseltamivirresistens hos enkelte A(H5N1)-virus (28–30).

Neuraminidasen hos dette viruset er samme subtype som den hos våre H1N1-virus og kan oppnå resistens gjennom samme mutasjon som nå har spredt seg hos våre virus. Slike H274Y-mutanter er funnet hos personer under oseltamivirbehandling (30), men vi kjenner ikke til at tilsvarende er observert hos ikke-behandlede syke. Laboratoriegenererte H5N1-virus med oseltamivirresistens (H274Y-mutasjon) har i dyreforsøk vist seg like godt i stand til å smitte og gi sykdom som dem uten mutasjonen (31). Det vi ikke vet, er om slike virus i likhet med 2007–08-sesongens H1N1-virus kan spre seg i fravær av oseltamivirbruk.

Vi kan uansett ikke forutsi hva slags virus som vil forårsake den neste influensapandemien. Dermed kan vi heller ikke vite hvilke muligheter et fremtidig pandemivirus har til å utvikle resistens. Det trengs mer kunnskap om resistenspotensialet hos de ulike dyreinfluenzavirusene. Den norske pandemiberedskapen omfatter lagre av både oseltamivir og rimantadin, mens lagring av zanamivir er under vurdering. Det relevante kunnskapsgrunnlaget for resistensforhold rundt influensa må følges nøye, og løpende resistensovervåking vil være en sentral oppgave ved det nasjonale influensalaboratoriet under en pandemi.

### Fremtidsaspekter

Da de eksisterende neuraminidasehemmerne ble konstruert i 1990-årene, tok man høyde for den variasjon i neuraminida-

sestruktur som da var kjent. Disse hemmerne har inntil nylig vært forholdsvis lite beheftet med resistens i praksis. Ny kunnskap viser at de ni subtypene av influensa A-neuraminidase kan ordnes i to grupper, med strukturelle trekk som stiller noe ulike krav til strukturen hos en effektiv hemmer (32). Dette, sammen med den overraskende økningen i oseltamivirresistens hos A(H1N1)-virus det siste året, illustrerer klart at det er behov for fortsatt utvikling av bedre preparater.

Nye antivirale midler under utvikling inkluderer også hemagglutininhemmere, konjugert sialidase, polymerasehemmere og proteasehemmere (33, 34). Flere av disse har vist lovende resultater i dyreforsøk, og noen er allerede under utprøving i kliniske studier. Det å utvikle og ikke minst utprøve nye medisiner i dag er imidlertid en stor og omfattende prosess, og det er usikkert i hvilken grad den farmasøytiske industrien vil ta risikoen. Mens det for f.eks. oseltamivir de siste årene har vært gode salgstall grunnet oppbygging av pandemiberedskapslagre i mange land, er markedet for antiviraler til bruk mot sesongmessig influensa ganske begrenset i de fleste land. Det er derfor fare for at markedet ikke selv vil skaffe til veie mange nye influensamidler. Myndigheter, relevante internasjonale organisasjoner og akademia har en viktig rolle å fylle her. Et annet behov som man ikke uten videre kan regne med at de enkelte produsentene vil dekke, er fremskaffing av kunnskap om effekten av kombinasjoner av de ulike antiviralene – for å demme opp for resistensutvikling.

### Konklusjon

Resistens har vært et kjent problem for M2-blokkene i lengre tid og har det siste året uventet vokst frem overfor neuraminidasehemmeren oseltamivir. Det viser seg at noen resistente virus kan øke i utbredelse selv i fravær av antiviralbruk og uten at virusets evne til å smitte og forårsake sykdom reduseres. De eksisterende midler må suppleres med nye, og mot alvorlig influensainfeksjon er det behov for behandlingsregimer der forskjellige medikamenter kan kombineres.

Overvåking av resistens er avgjørende for riktig valg av empirisk behandling ved influensainfeksjon og vil være en av de viktigste oppgavene ved det nasjonale influensalaboratoriet under en pandemi. Oppdatert kunnskap om resistens er avgjørende for best mulig pandemiberedskap.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

1. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Influensa. [www.fhi.no/influensa](http://www.fhi.no/influensa) [10.5.2008].
2. Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa. Revidert utg. Oslo: Helsedepartementet, 2003.
3. Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006; 194 (suppl 2): 119-26.

>>>

4. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C et al. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; nr. 2: CD001169.
5. Stouffer AL, Acharya R, Salom D et al. Structural basis for the function and inhibition of an influenza virus proton channel. *Nature* 2008; 451: 596–9.
6. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303–13.
7. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31–5.
8. Reseptregisteret. [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no) (10.5.2008).
9. McGeer A, Green KA, Plevneshi A et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1568–75.
10. Cochran KW, Maassab HF, Tsunoda A et al. Studies on the antiviral activity of amantadine hydrochloride. *Ann NY Acad Sci* 1965; 130: 432–9.
11. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB et al. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1741–7.
12. Hayden FG, Hay AJ. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 176: 119–30.
13. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C et al. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2395–402.
14. Reece PA. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. *J Med Virol* 2007; 79: 1577–86.
15. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL et al. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* 2006; 193: 760–4.
16. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440–9.
17. Coen DM, Richman DD. Antiviral agents. I: Nippe DM, Howley PM, red. *Field's virology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 447–85.
18. Deyde VM, Xu X, Bright RA et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis* 2007; 196: 249–57.
19. Zambon M, Hayden FG. Position statement: global neuraminidase inhibitor susceptibility network. *Antiviral Res* 2001; 49: 147–56.
20. European surveillance network for vigilance against viral resistance (VIRGIL). [www.virgil-net.org/](http://www.virgil-net.org/) (10.5.2008).
21. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13: pii 8026.
22. Ives JA, Carr JA, Mendel DB et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002; 55: 307–17.
23. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Influenzavirus i Norge resistant mot oseltamivir (Tamiflu). MSIS-rapport nr. 3/2008. [www.fhi.no/artikler?id=67569](http://www.fhi.no/artikler?id=67569) (10.5.2008).
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza. [http://ecdc.europa.eu/Health\\_topics/influenza/Index.html](http://ecdc.europa.eu/Health_topics/influenza/Index.html) (10.5.2008).
25. World Health Organization. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir. [www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1\\_table/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/influenza/h1n1_table/en/index.html) (24.7.2008).
26. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 21–31.
27. Hurt AC, Selleck P, Komadina N et al. Susceptibility of highly pathogenic A(H5N1) avian influenza viruses to the neuraminidase inhibitors and adamantanes. *Antiviral Res* 2007; 73: 228–31.
28. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2264–72.
29. Le QM, Kiso M, Someya K et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108.
30. de Jong MD, Tran TT, Truong HK et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667–72.
31. Yen HL, Ilyushina NA, Salomon R et al. Neuraminidase inhibitor-resistant recombinant A/Vietnam/1203/04 (H5N1) influenza viruses retain their replication efficiency and pathogenicity in vitro and in vivo. *J Virol* 2007; 81: 12418–26.
32. Russell RJ, Haire LF, Stevens DJ et al. The structure of H5N1 avian influenza neuraminidase suggests new opportunities for drug design. *Nature* 2006; 443: 45–9.
33. Sidwell RW, Barnard DL, Day CW et al. Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 845–51.
34. Malakhov MP, Aschenbrenner LM, Smee DF et al. Sialidase fusion protein as a novel broad-spectrum inhibitor of influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1470–9.

*Manuskriptet ble mottatt 10.5. 2008 og godkjent 4.9. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland*