

Kapitel 44 i Schaechter.

De fleste virusinfektioner bekæmpes af menneskets eget immunsystem. Andre virusinfektioner har det været muligt at forebygge med vacciner. I nogle tilfælde kan menneskets eget immunsystem dog ikke bekæmpe virus eller også har det ikke været muligt at udvikle en effektiv vaccine. I disse tilfælde kan anvendelsen af specifikke lægemidler til behandling af virusinfektioner (viruskemoterapeutika) komme på tale. Udviklingen af viruskemoterapeutika har undergået en rivende udvikling de sidste 20 år, hvor der især er gjort store fremskridt i behandlingen af HIV.

De forskellige viruskemoterapeutikas virkningsmekanisme og rolle i behandlingen af Hepatitis B og C virus, Herpes virus, Influenza virus og HIV vil blive gennemgået.

Kap 44 Antiviral Treatment Strategies

Formålet med antiviral behandling er at blokere et bestemt trin i virus replikation. Det er infektioner med hepatitis B og C, herpesvirus, HIV og influenza virus, som man bruger antiviral behandling mod. Mange stoffer hæmmer replikation af vira, men de er også toksiske for værtcellen, da virus' vækst er tæt knyttet til processer i værtcellen. Så man prøver hele tiden at opfinde nogle stoffer, hvor behandling er effektiv samt næsten ingen bivirkninger.

Men vira bliver ved at opfinde nye strategier som de bruger til at replikere i værtcellen, at det måske ikke vil være muligt at udvikle nye effektive stoffer.

Som profylakse er der kommer mange vacciner f.eks. mod Morbilli (mæslinger), rubella (røde hunde), parotitis (fåresyge), polio, hepatitis A og B, Influenza A og B, japansk encephalitis (hjernebetændelse), rabies (hundegalskab), gul feber, centraleuropæisk encephalitis (tick-borne encephalitis – TBE), varicella-zoster (VZV) og kønsvorter (HPV).

Isolation gælder alle vira.

Til behandling kan immunoglobuliner også bruges f.eks. mod Morbilli, hepatitis A og B, rubella, CMV, varicella-zoster, rabies og RVS. Interferoner gives mod hepatitis B og C. Til herpes type 1 og 2, varicella-zoster, CMV, hepatitis B og C, HIV og influenza A og B gives viruskemoterapi.

Interferon

De er virus uspecifikke. De findes som naturlige proteiner dannet af kroppen. De findes i meget små mængder, men er potente med bredspektret virkning. Deres virkning er meget kompleks, da de ikke kun hæmmer virus replikation, mens også modulerer værtens immunologisk respons til infektion.

Selvom de er naturlige produkter dannet af kroppen, forårsager de alligevel feber, apati, ømme muskler, knoglemarvsdepression og psykiatiske problemer.

Selvom interferon behandling kan bruges mod diverse herpesinfektioner, er den alligevel ikke et sufficient valg. Interferon udviser mest potent aktivitet mod RNA vira. Den er ikke særlig effektiv mod DNA vira og retrovira.

HCV infektion (hepatitis C) responderer godt på rekombineret interferon da der er ikke fundet effektive alternativer. Interferon α i kombination med ribavirin har i nogle tilfælde medført fuldstændig clearance. Kombination med α -interferon forhindrer også udvikling af levercirrhose og hepatocellulært carcinom

Af bivirkninger af kan der nævnes udtalte influenza lignende symptomer.

Ribavirin er en purin nucleosid, bredspekretet. Den hæmmer med forskellige mekanismer replikation af nogle DNA vira og mange RNA vira inkl. influenza A og B, mæslinger, parainfluenzavirus, RSV mm.

Bivirkninger (ribavirin): Teratogent. Nyre-, lever- og knoglemarvspåvirkning.

Forskellige trin i virus replikation hvor viruskemoterapi virker

Stoffer virker på følgende trin i virus replikation:

- Virus træder ind i cellen
- Virus genom replikation
- Virus protein syntese
- Virus frigives fra cellen

Virus træder ind i cellen. Dette trin kan underdeles som følgende:

- Viruspartikler hæfter sig fast på cellen
- Cellemembranens penetration
- Virus partikel uncoating

Disse trin er forskellige for forskellige vira. Vi tager udgangspunkt i HIV virus. HIV binder sig til CD4 via sin glukoprotein i kappe, gp120. Bindningen medfører konformationale ændringer i gp120 der faciliterer flere interaktioner med en eller flere coreceptorer. De vigtigste coreceptorer kan nævnes CCR5 og CXCR4. Efter interaktion med coreceptorer sker der yderligere konformationale ændringer, der trigger HIV's transmembranprotein gp41 til at tillade fusion mellem virus og cellemembranen. Inde i cytoplasmaet undergår virus uncoating før initieringen af genom replikation.

Af stoffer der kan blokere binding af gp120 til CD4, kan blandt andet nævnes Enfuvirtide.

Enfuvirtide er et stof der virker ekstracellulært der binder sig til en specifik site af gp41 der forhindrer konformationel ændring og dermed fusion mellem virus og cellemembranen.

Amantadine og *Rimantadine* er anti-influenza stoffer, der også hæmmer entreen af influenza virus inden i værtcellen. Influenza virus indeholder et transmembranprotein M2, der har funktion som et hydrogen ion. Influenza virus træder ind i cellen via endosomer og M2 protein tillader hydrogen ion til at bevæge fra endosomer til viruspartikels interior under entreen. Det medfører en lav pH i viruspartiklen der er vigtige for konformationale ændringer i influenza virus nucleokapsid protein. Det tillader bevægelsen af viral ribonucleoprotein med indeholdende genomet inden i nucleus for at etablere infektionen. Amantadine og Rimantadine hæmmer ion kanal funktion af M2. De er ikke aktive mod selve influenza virus.

Man kan udvikle resistens, hvis man giver dem som monoterapi. Få patienter kan fortælle om bivirkninger i form af ængstelse, søvnløshed og koncentrationsbesvær.

Virus bruger virus-specifikke polymerase, når genomet replikeres. Processen kan være forskellig alt afhængig af om det drejer sig om DNA eller RNA genomet og enzymet der katalyserer genomets syntese.

Aciclovir er den første hæmmer af DNA polymerase af visse herpesvira. Inden den kan hæmme polymerasen, skal den fosforyleres. Herpes simplex virus (HSV) koder for thymidine kinase der kan effektiv

fosforylere aciclovir. Det resulterende aciclovir monofosfat, der derefter bliver fosforyleret af cellulære enzymer for at generere aciclovir trifosfat. Dette hæmmer herpesvirus DNA polymerase fordi aciclovir bliver inkorporeret i virus DNA. Som følge af at aciclovir mangler en 3'-hydroxyl gruppe, kan nukleotiderne ikke længere tilføjes ved 3'-5'-binding, hvorved kæden sluttes. Derved har man opnået en effektiv reducere i reproduktionen af virus.

Man kan også behandle patienter med varicella-zoster, men så kræves der højere doser.

Ganciclovir er fundet til at have stor aktivitet mod CMV. Mekanismen minder meget om den med aciclovir med fosforylering af CMV-kodet kinase (mere potent end de enzymer der fosforylerer aciclovir) og hæmning af viral DNA polymerase. Dog er den mere toksisk end aciclovir, nok fordi nogle cellulære polymerase kan benytte ganciclovir trifosfat meget bedre end aciclovir trifosfat. Ganciclovir kan dog give reversibel neutropeni og trombocytopeni

Der er kommet nye antiviral stoffer der minder meget om aciclovir og ganciclovir.

Valacyclovir er en analog til aciclovir som absorberes bedre fra mavetarmkanalen end aciclovir. Den betragtes som en prodrug, der bliver til den aktive antiviral komponent.

En anden begrænsning ved aciclovir er at den har en meget kort halveringstid. Derfor har man fået *penciclovir* med lang halveringstid, men ulempen ved den er at den absorberes ringe. Et tredje stof, *famciclovir*, er mere effektiv når gives 2-3 gange dagligt. Den er prodrug ligesom penciclovir, der bliver aktiv når den 2 tilføjede acetyl grupper bliver fjernet i blodbanen.

Valganciclovir er ligeledes et nyt stof, der absorberes bedre. Immunsupprimerede patienter med tilbagevendende CMV vil her hellere behandles med oralt Valganciclovir end IV ganciclovir.

Foscarnet er også et antiherpesvirus stof, der er fosfanat. Det hæmmer direkte enzymatisk aktivitet af herpesvirus DNA polymerase. Den gives IV. Den kan blandt andet gives til AIDS patienter, der har udviklet resistens overfor aciclovir og ganciclovir.

NRTIs er nucleosidhæmmer, der hæmmer HIV reverse transcriptase. De har samme mekanisme som aciclovir. Men de er meget toksiske da de også kan blokere cellulære polymerase.

Zidovudine (ZDV eller AZT) er den første anti-HIV stof (nucleosidhæmmer), der bruges i praksis. Den hæmmer HIV replikation ved koncentration af 0,1 til 0,5 ug/ml, der er under den toksiske niveau.

Nogle nucleosid analoger er også meget effektive mod HBV polymerase og har samme mekanisme. Af dem kan der nævnes *adefovir* og *lamivudine*, der er aktive ved lave doser mod HBV end de er mod HIV. Adefovir er nyretoksisk ved høje doser man giver til patienter med HIV.

NNRTIs f.eks. *delavidine*, *efavirenz* og *nevirapine* hæmmer HIV reverse transcriptase men de gør det ved en anden mekanisme. De hæmmer katalytisk trin i reverse transcription ved at binde sig til site af reverse transcriptase.

Produktion af proteiner er essentiel del af replikations cyklus. For mange vira, de nye virus partikler kræver kløvning af virus-specifikke proteaser for at fungere. Man har derfor udviklet protease hæmmer, der bliver

introduceret i inficerede celle før viruspartikler laver knop og dermed holder dem i en ikke-infektøs tilstand. Man kan nævne *amprenavir*, *indinavir*, *nelfinavir*, *ritonavir* og *saquinavir*.

Frigivelse af virus til ekstracellulærvæsken kan hæmmes af *neuraminidasehæmmer*. Hæmmer af influenza virus neuraminidase er første eksempel på antiviral stof der hæmmer virus frigivelse fra inficerede celler. Fjernelse af sialicysyre er essentiel for frigivelse af virus fra inficerede celler og effektive spredning af virus. Ved fravær af neuraminidase kløvning af sialicysyre vil de nye virus aggregerer når de frigives og vil ikke kunne spredes effektivt fra celle til celle.

Af stoffer er der *Oseltamivir (Tamiflu)* og *zanamivir*. Behandlingen skal starte inden for 48 timer efter symptomdebut. De binder sig til influenza-neuraminidasen og blokerer denne irreversibelt. Dette forhindrer at influenza virus kan binde sig til epitelet i luftvejene. Den eneste bivirkning er prisen = 250 kr for 5 dages behandling.