

Matti Sällberg och Peter Lundholm

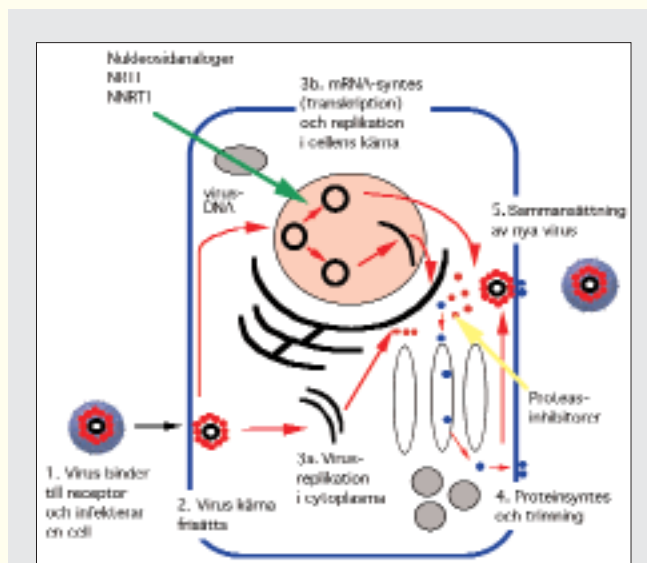
Antivirala substanser och terapier

Under 1900-talet har mänskligheten till stor del lärt sig att effektivt behandla ett stort antal bakteriella infektioner, vilket revolutionerat möjligheterna att behandla sjuka patienter. En liknande utveckling för ett stort antal virala infektioner kan nog förväntas under detta sekel. Modern teknologi har gett oss möjlighet att specifikt påverka virala processer utan att störa oinfekterade celler. Förutom en omfattande utveckling av traditionella små molekyler som nukleosidanaloger och enzymhämmare kan genteknologi medföra att celler görs resistenta mot virusinfektion och att den infekterades immunsvaret kan aktiveras specifikt. Såvida vi inte identifierar «en magisk kula» för ett flertal virus kommer sannolikt honnørsordet för 2000-talets antivirala behandlingar att vara kombinationsterapi.

Effektiv antibiotikaterapi har nu under flera decennier hjälpt kliniker att behandla bakteriella infektioner. Detta har resulterat i att massiva bakteriella infektioner inte blir livshotande om korrekt antibiotikum administreras. Under senare delen av 1990-talet har behandlingen av virala infektioner revolutionerats. Fram till 1980-talet var situationen problematisk vid flertalet virusinfektioner. I många avseenden var den antivirala behandlingen mest symtomatisk. Idag finns helt andra möjligheter. I denna artikel kommer vi att redogöra för olika principer och verkningsmekanismer hos antivirala medel. Vi kommer även att spekulera i vad som kan komma att bli viktiga terapier i framtiden.

Vad som är viktigt att känna till är de grundläggande skillnaderna i funktionen hos antibiotika och antivirala medel. Bakterier utgör en egen fungerande enhet som endast behöver ta upp energi och byggstenar från omgivningen, resten klarar de själva. Antibiotika kan därför designas på så sätt att de ingriper i reaktionssteg som är unika för bakterier. Antibiotika har därför vanligen en låg toxicitet mot den infekterade individens celler.

Virus är en obligat intracellulär parasit. Virus är således mer eller mindre beroende av metabolismen i de värdceller som de infekterar. Utnyttjandegraden av värdcellens metabolism är beroende av virus genetiska uppsättning. Virus



Figur 1. Antivirala verkningsmekanismer på olika nivåer i virus replikationscykel. Nukleosidanaloger interfererar med transkriptionen av arvsmassan i cellkärnan. Proteashämmare blockerar virus proteas som behövs vid framställning av nya viruspartiklar.

med stora genom, till exempel poxvirus och herpesvirus, utnyttjar endast vissa delar av cellens metabola system då deras egna genom kodar för en stor del av de enzym som behövs. Virus med 10 till 100 gånger mindre genom, exempelvis parvovirus, är helt beroende av värdcellens metabola system. Svårigheten vid antiviral terapi är således att finna substanser som deltar i cellens ordinarie metabola processer men endast blir aktiverade/verksamma i virusinfekterade celler.

Ett sätt att ingripa i virala processer är att utforma substanser som specifikt blockerar virala protein på olika nivåer. Som exempel kan ges amantadin vilken sannolikt blockerar influensa A-virus neuraminidasprotein varvid virus inte kan penetrera mucinlagret i luftvägarna (1). Ett annat exempel är att designa molekyler som endast binder till eller blockerar intracellulära virala enzymfunktioner.

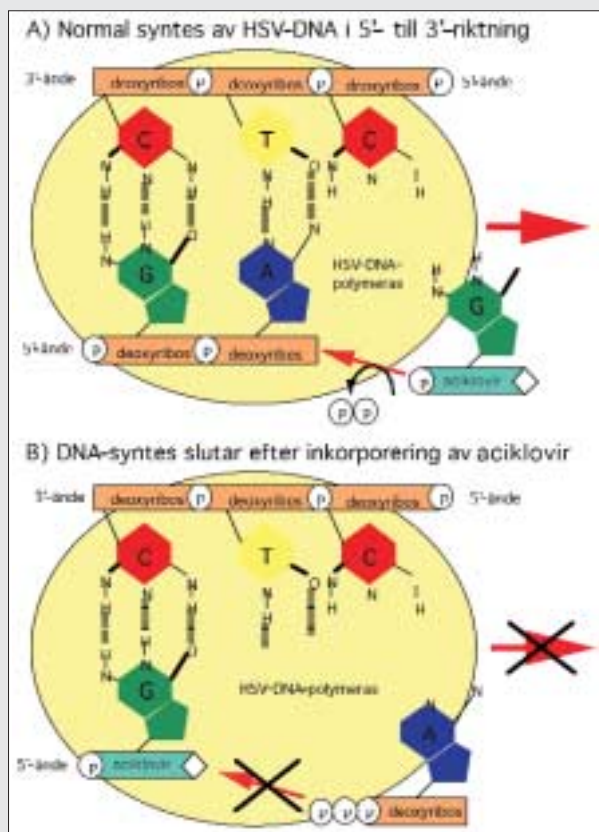
Antiviral behandling försvåras ytterligare av två faktorer i virus livscykel:

1. Inkubationstiden är oftast längre än en vecka. När patienten väl uppvisar symptom har redan virusreplikationen etablerats och virus spridit sig. Laboratoriediagnosen kan ta en till flera dagar och i vissa fall två veckor. Detta gör att

Författare:

Matti Sällberg, leg tandläkare, professor, odont dr. Avdelningarna för klinisk virologi, F 68, och preklinisk oral vetenskap, Karolinska institutet, Huddinge universitetssjukhus, Huddinge, Sverige

Peter Lundholm, leg tandläkare, med dr. Avdelningarna för klinisk virologi, F 68, och preklinisk oral vetenskap, Karolinska institutet, Huddinge universitetssjukhus, Huddinge, Sverige



Figur 2. A: Syntes av HSV-arvsmassa. Aciklovir går in i stället för guanin (G) som byggsten i DNA-syntesen. **B:** Efter inkorporering av aciklovir stoppas ytterligare nukleotider att binda, vilket innebär att den nya DNA-kedjan inte kan fullbordas. Detta sker endast i celler som innehåller HSV-tymidinkinas.

symtomen i vissa fall är borta när laboratoriediagnosen är fastställd.

2. Vissa virus kan ligga latent (ingen/låg replikation) i vissa celler/celltyper och är då inte mottagliga för antiviral behandling. Detta gäller för exempelvis humant immunbristvirus (HIV) och herpesgruppens virus.

Antivirala substanser har ett flertal olika verkningsmekanismer. Grovt sett kan man dela in dem i direkt och indirekt antivirala substanser. Direkt antivirala substanser hämmar en process i den virala livscykelns varvid produktionen av infektiöst virus förhindras (fig. 1). Indirekt antivirala substanser påverkar en process hos den infekterade värdens vilken i sin tur påverkar virus förmåga att överleva eller replikera (2).

Direkt antivirala substanser

Sedan 1970-talet har substanser som på något sätt motverkar virus förmåga att föröka sig framställts och testats i laboratorier. En av de mest kända är nukleosidanalogen aciklovir som är verksamt mot ett flertal virus inom herpesgruppen (3). Aciklovir är en nukleosidanalog vilket innebär att den liknar en vanlig nukleotid (guanin; G) som utgör byggstenar i DNA. En viktig skillnad är att aciklovir saknar en hydroxylgrupp i 3'-ändan vilket gör att inkommande

nukleotider inte kan binda efter att aciklovir byggts in i DNA-kedjan (fig. 2). Detta leder till att DNA-syntesen stoppas och att den nya DNA-kedjan blir ofullständig. Om aciklovir inte kunde skilja mellan celler som är virusinfekterade och de som är oinfekterade skulle substansen vara oerhört cytotoxisk, vilket ofta är fallet med nukleosidanaloger som aktiveras av vanliga cellulära enzymer.

Specifitet hos nukleosidanaloger, likt aciklovir, ligger i att de är ofosforylerade. De kan inte delta som byggstenar i DNA-syntesen så länge de är ofosforylerade och således har de låg toxicitet i normala celler. En karakteristisk egenskap för alla herpesgruppens virus är att deras genom kodar för ett flertal nukleotidkinaser, enzym som kan fosforylera nukleotider. Dessa enzymer produceras rikligt i den infekterade cellen och är nödvändiga för virus replikation. Aciklovir fosforyleras huvudsakligen av herpesvirus nukleotidkinaser. Således kommer aciklovir att byggas in i DNA och syntesen stoppas endast i celler som kan fosforylera aciklovir, dvs endast i infekterade celler som producerar herpesvirus nukleotidkinaser.

Idag finns ett flertal direkt antivirala substanser i kliniskt bruk. I tabell 1 ges en översikt av några idag vanligen använda antivirala medel och deras verkningsmekanismer. Vi kommer nu att redogöra för hur några används och hur deras verkningsmekanismer avspeglas i den antivirala effekten vid specifika virusinfektioner.

Behandling av infektioner med herpesgruppens virus

I herpesgruppens virus ingår herpes simplex virus typ 1 (HSV-1) och typ 2 (HSV-2), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV), humant herpesvirus 6 (HHV-6), HHV-7 och HHV-8. Alla dessa virus har förmågan att ligga latent i olika celltyper vilket medför att infektionen kan reaktiveras och ge symptom. Antiviral behandling har ingen effekt så länge virus ligger latent och inte replikerar. Ett välkänt exempel är reaktivering av HSV-1-infektion i avgränsningen till munnen och munslemhinnan.

Recidiverande herpes labialis är vanligt förekommande hos patienter med immundefekter. Dessa patienter skall behandlas hos läkare då svårare fall får systemisk behandling. Reaktiveringen föregås av förkänningar, prodromalsymptom, i form av kliande och stickningar. För immunkompetenta patienter kan lokalbehandling vara till hjälp. Om den yta där reaktiveringen brukar ske behandlas med aciklovirliknande substanser (t ex Peneiklovir Kräm; Vectavir) inom en timme från första känning kan detta minska symtomen och korta ner läkningstiden. Lokalbehandling med Vectavir har dock begränsad effekt. För patienter med svårare och ofta återkommande recidiv har behandlingen dock betydelse (4). Effekten här är att HSV-1-replikationen i epitelcellerna hämmas via blockering av viral DNA-syntes enligt ovanstående beskrivning. Vid encefaliter orsakade av herpesgruppens virus ges höga doser aciklovir-liknande substanser intravenöst. Som profylax hos personer med kraftig immunsuppression, till exempel hos benmärgrstransplanterade patienter, ges liknande substanser. Idag finns ett flertal antivirala nukleosidanaloger på marknaden som är effektiva mot herpesgruppens virus (5).

► Tabell 1. Exempel på idag vanliga samt kommande antivirala medel

Substanstyp	Namn	Verkningsmekanism	Känsliga virus	Nackdelar
Primär symmetrisk amin	Amantadin	Blockerar virus penetration och frisättning av arvsmassa	Influensa A-virus	Bäst effekt före infektion; något sämre vid etablerad infektion
Fosfonsyraderivat	Foskarnet	Hämmar virus DNA-polymeras	Herpesgruppen	Resistensutveckling
Nukleosidanalogs	Aciklovir	Hämmar virus DNA-syntes	HSV-1, HSV-2, (CMV), EBV	Resistensutveckling
	Ganciklovir	Hämmar virus DNA-syntes	CMV	Resistensutveckling
	Famciklovir	Hämmar virus DNA-syntes från RNA	HSV-1, HSV-2, (CMV), EBV, HBV	Resistensutveckling
	Ribavirin	Rubbar balansen av nukleotider i en cell, immunmodulerande	Endast <i>in vitro</i>	Oklar verkningsmekanism
Nukleosidanalogs-hämmare av RT (NRTI)	AZT	Hämmar virus DNA-syntes från RNA	HIV-1	Resistensutveckling
	Didanosin	Hämmar virus DNA-syntes från RNA	HIV-1	Resistensutveckling
	Lamivudin	Hämmar virus DNA-syntes från RNA	HIV-1, HBV	Resistensutveckling
Icke nukleosidanalogs-hämmare av RT (NNRTI)	Nevirapin Efavirenz Delavirdine	Hämmar RT	HIV-1	Resistensutveckling
Proteashämmare	Saquinavir Nelfinavir Ritonavir	Hämmar proteasfunktion	HIV-1	Resistensutveckling
αIFN	Wellferon Introna	Inducerar apoptos i virusinfekterade celler, immunmodulerande	HBV, HCV	Ospecifik verkan, biverkningar
Interleukin-12	IL-12	Immunmodulerande	HBV, HCV	Biverkningar
Histamin	Ceplene	Potentierar aktivering av NK-celler	HCV?	?

Behandling av HIV-1-infektion

För behandling av HIV-1-infektion är kombinationsterapi idag den helt dominerande behandlingsformen. Kombinationsterapi innebär att patienten behandlas med flera olika antivirala substanser som blockerar olika steg i virus replikationscykel (6). Dagens trippelbehandling mot HIV-1 består av tre olika typer av antiretrovirala substanser. Den

första är en nukleosidanalogs-hämmare av enzymet omvänt transkriptas (eng. reversed transcriptase; RT; nucleoside analogue reversed transcriptase inhibitor; NRTI). RT skriver om virus-RNA till DNA vilket är ett tidigt steg i virus replikationscykel. Nästa substans är en non-nucleoside reversed transcriptase inhibitor (NNRTI), dvs en hämmare av enzymet omvänt transkriptas som inte är en nukleosidanalogs men

som hämmar enzymets aktivitet. NRTI och NNRTI blockerar RT genom att binda till olika «fickor» på enzymet. Båda dessa substanser är endast verksamma i virusinfekterade celler då enzymet RT ej normalt finns i celler. Den tredje substansen är en proteashämmare vilken är verksamt i ett senare steg i virus livscykel. Efter att virus-RNA omvandlats till DNA sker en syntes av mRNA och virusprotein produceras. För att individuella virusprotein skall bildas kodar HIV-1-genomet för ett proteas vilket trimmar virusprotein så att infektiöst virus bildas. Proteashämmare blockerar denna trimning av virusprotein och därmed hämmas bildningen av infektiöst virus.

Vid trippelterapi av HIV-1 ses en snabb och kvarstående reduktion av virusreplikationen. I många fall kan HIV-1-RNA ej påvisas i blodet. Då virusreplikationen kan hämmas innebär detta att virus förändringsförmåga (mutationsfrekvens) minimeras då denna är korrelerad till replikationshastigheten. Om behandlingen inte bibehålls kan virus börja replikera effektivare. Detta innebär att mutationer, vilka kan göra virus resistent mot en eller flera substanser, åter uppstår (6). Således är det av största vikt att patienten strikt följer medicineringen för att undvika utveckling av resistent virus. Vid effektiv behandling kan virusreplikationen bibehållas på extremt låga nivåer under ett flertal år vilket leder till att destruktionen av immunsystemet minskar och gör individen sannolikt mindre infektiös.

Dagens kombinationsterapi har helt revolutionerat behandlingen av HIV-1-infektioner. Man vet inte hur länge överlevnadstiden ökat, men vid effektiv antiviral effekt kan utvecklande av allvarlig immunbrist förskjutas minst fem år. En utveckling av nya preparat pågår kontinuerligt och substanser med nya angreppspunkter provas nu i kliniska studier, till exempel fusionshämmare (T-20; Trimeris, USA) och kapsidhämmare (GPG; Tripep, Sverige).

Behandling av hepatit B-virus (HBV)-infektion

Under behandling av HIV-1-infektion hos patienter koinfekterade med HBV upptäcktes att vissa inhibitorer av enzymet omvänt transkriptas även var verksamma mot HBV. HBV-genomet kodar för ett DNA-polymeras, vilket förutom att syntetisera DNA från DNA-mall även (i likhet med HIV-1) syntetiserar DNA på en RNA-mall. Efter att HBV infekterat en cell frisätts virus kärna i cellens cytoplasma. Virus kärna transporteras till cellens kärnmembran där virus-DNA överförs till cellkärnan. I cellens kärna sker en syntes av virala RNA-transkript, vilka transporteras till cytoplasman där nya virala kärnprotein inkapslar RNA. I cellens cytoplasma och i virus kärna sker sedan en syntes av DNA på RNA-mallen. Således har HBVs polymeras omvänd transkriptasaktivitet. Detta har lett till att man nu ofta behandlar kroniska HBV-infektioner med dessa substanser som blockerar aktiviteten hos omvänt transkriptas.

Vid behandling av patienter med kronisk HBV-infektion med omvänt transkriptashämmare sker en snabb minskning av virus replikation (7). Denna hämning av virusreplikationen bibehålls hela tiden som behandlingen pågår. Tyvärr har man nu funnit att när behandlingen upphör återkommer virusreplikationen hos mer än 90 procent av dem som behandlas. Hos ett fåtal har den låga virusreplikationen under behandlingen lett till att den infekterades immunsys-

tem återhämtat sig och att detta klarar av att kontrollera virusinfektionen efter att behandlingen satts ut. Detta kräver dock att behandlingen kan bibehållas under cirka ett år. En vanlig komplikation vid behandling är dock att virus utvecklar resistens genom mutationer i polymerasgenen, varvid de antivirala substanserna blir i det närmaste overksamma och behandlingen avslutas. Detta har lett till att man idag överväger olika typer av kombinationsbehandling för kroniska HBV-infektioner.

Indirekt antivirala terapier

Med indirekt antivirala substanser menas de som inte direkt verkar på virus livscykel men som på något sätt inducerar en antiviral aktivitet hos den infekterade individen. Detta kan innebära att infekterade celler slås ut via en aktivering av intracellulära system eller att den infekterades antivirala immunsvaret aktiveras. Denna typ av terapi är ofta mer ospecifik och medför därmed ofta biverkningar av varierande grad. Sannolikt kommer denna typ av terapi att i möjligaste mån kombineras med substanser med en direkt antiviral aktivitet.

Behandling av hepatit C-virus (HCV)-infektion

HCV-infektion har sedan viruset kallades för hepatitvirus nonA-nonB på 1980-talet behandlats med ett cytokin, alfainterferon (α IFN). Detta kroppsegna cytokin har ett flertal effekter varav en är nästan direkt antiviral. α IFN inducerar produktion av ett RNA-beroende proteinkinase (PKR) i en infekterad cell där viralt RNA produceras. Denna ökning av PKR leder till att cellen genomgår apoptos (programmerad celledöd) varvid virusreplikationen upphör. Dock har virus utvecklat strategier för att undvika denna antivirala mekanism. Virus kodar bland annat för ett protein som kan binda cellens PKR och därmed motverka att cellen går i apoptos och virusreplikationen bibehålls. HCV förekommer i olika genetiska varianter, eller genotyper, och vissa av dessa svarar mycket dåligt på α IFN-behandling. Mot vissa typer, till exempel genotyp 3, kan α IFN läka ut infektionen hos cirka 30 procent av dem som behandlas, medan endast 10 procent svarar på behandling hos patienter infekterade med genotyp 1 (8, 9). Detta har lett till att kombinationsterapier utvecklats.

En substans utvecklad under 1970-talet, ribavirin, är en nukleosidanalog (guaninanalogue) som visat sig ha intressanta effekter på HCV-infektion i kombination med α IFN. Ribavirin har i provrörsförsök uppvisat antivirala effekter mot ett flertal virus. Man vet idag att ribavirin blockerar enzymet inositolmonofosfatdehydrogenas (IMPDH), vilket bildar XMP från IMP. XMP utgör i senare steg grunden för guanintrifosfat (GTP), vilket är en byggsten i RNA och DNA. Då ribavirin blockerar IMPDH hämmas cellens produktion av GTP. Huruvida detta är en del i de antivirala effekter ribavirin uppvisar är ännu oklart (10). Nyligen visades att höga nivåer av ribavirin kan tvinga RNA virus att mutera kraftigt vilket leder till att virus infektivitet minskar (11). Dock är det oklart om denna mekanism har någon betydelse kliniskt då virus nivåer i serum inte förändras vid ribavirin-terapi.

Effekterna av ribavirinbehandling på patienter har varit ganska oklara. Man har sedan 15 år behandlat infektioner hos barn med luftvägsviruset «respiratory syncytial virus»

► (RSV) med inhalation av ribavirin, där effekten har varit tveksam. I början av 1990-talet provade man med ribavirin-terapi på patienter med kronisk HCV-infektion. Man såg vid dessa försök att virusreplikationen var oförändrad under terapi men att leverskadan trots detta minskade. Detta tolkades som att effekten hos ribavirin inte var direkt antiviral. Något senare provade man en kombinationsterapi bestående av α IFN och ribavirin, vilken visade sig vara klart effektivare än bara α IFN (8). Vilken är då den indirekta verkningsmekanismen för ribavirin mot kronisk HCV-infektion?

Vi och andra har i försök på celler och möss kunnat se att ribavirin ökar förmågan att producera cytokinet γ IFN, vilket potentiellt immunsvaret och har dokumenterat antivirala effekter (10). Försök har även indikerat att den ribavirininducerade aktiveringen av γ IFN är beroende av det antivirala cytokinet IL-12. Således kan ribavirin verka indirekt antiviralt genom att modulera den infekterades immunsvaret mot infektionen. Baserat på dessa observationer har studier initierats för att utröna om dessa immunmodulerande effekter hos ribavirin kan vara till fördel även vid kombinationsterapi av kroniska HBV-infektioner.

Framtidens antivirala terapier

Idag finns hopp om att genteknologin skall tillföra nya sätt att hämma virus. Det finns dock stora hinder som måste övervinnas. Nedan ges exempel på tänkbara sätt att hämma virus livscykel.

Genterapi

Genterapi kan beskriva ett flertal tekniker. Dels innebär det att man via någon typ av vektor (bit a RNA/DNA, bakteriell plasmid eller defekt virus) överför ny genetisk information till en mänsklig cell. Genen uttrycks sedan i form av ett protein i cellen som kan ha direkt antiviral effekt eller som aktiverar ett antiviralt immunsvaret hos den infekterade individen. När vektorn möter cellen tas den nya arvsmassan upp och uttrycks i cellen. Detta leder till att cellen kan bli resistent mot virusinfektion eller att cellen producerar ett protein som aktiverar immunsvaret, till exempel ett virusprotein. Följande utgör exempel på dessa nya tekniker:

Ribozym – Ribozym är en form av katalytiskt RNA som kan klippa DNA vid bestämda sekvenser. Således kan man designa ofarliga virus som är formgivna att i en cell producera ribozym, vilka kommer att klippa sönder arvsmassan hos ett farligt virus och i och med detta göra cellen mindre mottaglig för virusinfektion. Idag arbetar man med att utveckla ribozym aktiva mot HIV-1 och HCV.

Antisens oligonukleotider – Antisens oligonukleotider är syntetiskt producerade korta bitar av arvs massa som när de tas upp av en cell fäster specifikt till en DNA-sekvens via basparning vilket förhindrar att den sekvensen kan aktiveras. Detta leder till att en virusreplikation och RNA-syntes kan blockeras. Man utvecklar idag antisens-terapier för ett flertal virus. Ett stort problem är att dessa DNA-fragment inte tas upp effektivt av kroppens celler.

Genetisk vaccination – Traditionella vaccin innehåller idag ett eller flera virusprotein som aktiverar ett specifikt antiviralt immunsvaret efter vaccination. Vid genetisk vaccination tillförs kroppens celler endast en eller flera gener som kodar för virusprotein vilka är infogade i en bakteriell

plasmid eller ett defekt virus. När generna tas upp av en cell kommer cellen att börja producera virusprotein varvid kroppen bildar ett immunsvaret mot dessa. Man har idag visat att genetisk vaccination kan skydda möss mot olika virusinfektioner. Vi har i samarbete med ett amerikanskt företag visat att vaccination med genen för ett viralt protein kan stoppa en kronisk HBV-infektion hos schimpans (12). Dock kvarstår stora problem, såsom dåligt upptag och uttryck av virusgener samt en oklarhet om hur ofarliga defekta virus är vid genöverföring.

Intracellulära antikroppar – Antikroppar är normalt extracellulära protein som produceras av B-lymfocyter vilka kan binda till ytan på virus och förhindra att en ny cell blir infekterad. Idag har man utnyttjat detta genom att isolera gener från kända antikroppar, vilka binder till olika virusprotein. Dessa gener kan sedan överföras till vilken cell som helst, varvid denna cell producerar intracellulära antikroppsfragment, vilka kan störa virusreplikationen. Man arbetar idag med att utveckla intracellulära antikroppsvektorer mot HIV-1, HCV och HBV.

Immunmodulering

Det finns ett flertal sätt att påverka immunförsvaret. Det vanligaste sättet att hämma immunsystemet är någon form av kortikostereoider (kortison), vilket är generellt immun-supprimerande. Vid virusinfektioner är tanken att man i stället vill aktivera immunförsvaret. Ett vanligt sätt är att ge cytokiner. Ett flertal olika cytokiner testas som antivirala terapier idag. IL-12 är ett mycket potent immunmodulerande cytokin som kan aktivera produktionen av andra antivirala cytokiner, som α IFN, och hämma antiinflammatoriska cytokiner, som IL-4. IL-12 testas idag för behandling av HBV- och HCV-infektioner. IL-10 är ett cytokin som både kan hämma och aktivera inflammatoriska svar. Således antagoniserar det delvis effekten av IL-12. Trots detta tror man att det kan vara användbart vid behandling av svårbehandlade HBV- och HCV-infektioner då det kan tänkas minska leverskadan genom att hämma den lokala inflammationen. Det är sannolikt att immunmodulering kommer att ingå i ett flertal framtida kombinationsterapier, då det framstår allt klarare att endast hämning av virusreplikationen ofta inte ger bestående terapisvar.

English summary

Sällberg M, Lundholm P.

Antiviral substances and treatment

Nor Tannlegeforen Tid 2002; 112: 122-7.

During the past century, humanity has learned how to effectively treat most of the bacterial infections that inflict man, thus revolutionising the possibilities of curing diseases. A similar development for many viral infections may be expected during the coming decade. With modern technology, we have gained the possibility to interact specifically with viral processes, leaving uninfected cells intact. In addition to further development of traditional small molecules such as nucleotide analogues and enzyme inhibitors, gene technology can render cells resistant to viral infection and activate specific immune responses to the infecting virus. Unless we discover a «magic bullet» for several viral infec-

tions, future viral treatment strategies will certainly include combinational therapy.

Referanser

1. Läkemedelsverket. Behandling av influensa med antivirala medel. <http://www.mpa.se/workshops/reko/influensa.html>
2. RAV – Referensgruppen for AntiViral Terapi. <http://www.rav.nu>
3. Fields BN, Knipe DM, editors. Virology. Philadelphia: Raven Press; 1998.
4. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, Tucker R, Saltzman R, Boon R. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group. J Amer Med Assoc 1997; 277 (17): 1374-9.
5. Läkemedelsverket. Farmakoterapi vid herpes simplex, varicella och herpes zosterinfektioner. Rekommendationer. <http://www.mpa.se/workshops/reko/herp983.html>
6. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. Review. Lancet 2000; 355 (9221): 2147-52.
7. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. Gastroenterology 2000; 118 (Suppl 1): S83-103.
8. Weiland O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1999; 31 (Suppl 1): 168-73.

9. Läkemedelsverket: Behandlingsrekommendation – behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn. <http://www.mpa.se/workshops/reko/hepatitc.html>
10. Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sällberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. J Gen Virol 1998; 79: 2381-91.
11. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong W, Lau JY, Hong Z, et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. Nat Med 2000; 6: 1375-9.
12. Sällberg M, Hughes J, Javadian A, Ronlov G, Hultgren C, Townsend K, et al. Genetic immunization of chimpanzees chronically infected with the hepatitis B virus (HBV) using a recombinant retroviral vector encoding the HBV core antigen. Hum Gene Ther 1998; 9: 1719-30.

Nøkkelord: Behandling; Hiv/Aids; Infeksjon; Virus

Adress: Matti Sällberg, Avdelningarna för klinisk virologi, F 68, och preklinisk oral vetenskap, Karolinska Institutet, Huddinge universitetssjukhus, SE-141 86 Huddinge. Sverige.
E-post: matti.sallberg@impi.ki.se



REGNSKAPSFØRING FOR TANNLEGER

- Regnskap / Lønn
- Selvangivelse / Årsoppgjør
- Skatterådgivning
- Vurdering av selskapsform

*Vi har 14 års erfaring med føring av regnskap for tannleger!
Ta kontakt med Tove Berglind eller Knut Haugerud på telefon 32 17 91 70*

Hovedkontor Hønefoss
Søndre Torg 1
Postboks 29, 3502 Hønefoss
Tlf.: 32 17 91 70
Fax: 32 12 65 44

Lysaker
Strandveien 50, 1366 Lysaker
Tlf.: 67 11 45 40
Fax: 67 58 83 01

E-post: firmapost@consis-haugerud.no
Org.nr.: 967 720 968