

Antiviral behandling

Bent Faber Vestergaard

Ved en virusinfektion er det organismens egne celler der syntetiserer nye viruspartikler, og det har molekylærbiologisk været en enorm udfordring at fremstille kemiske stoffer der specifikt blokerer virussyntesen i inficerede celler uden at hæmme metabolismen i organismens normale celler. Syntetiske »fejlkopier« af nukleosider – byggestenene til DNA og RNA – var de første succesrige antivirale stoffer. Siden er der fremstillet enzymgifte der specifikt rammer bestemte syntetiske processer i den virale infektionscyklus: non-nukleosidinhibitorer, proteasehæmmere og neuraminidasehæmmere. Det nyeste skud på stammen er »antisense« terapi, hvor kemisk modificerede gener med komplementære sekvenser til virus m-RNA specifikt kan ramme virussyntesen uden at interferere med expressionen af cellulære gener. Antiviral terapi er blevet kaldt molekylernes kamp, dvs. kampen mellem virus's mutagene evne og molekylærbiologernes kreativitet.

Viruspartikler er fritflyvende gener pakket ind i en proteinskal og har ikke i sig selv nogen form for »liv« forstået som metabolisme. En viruspartikel »lever« ikke før dens genetiske information kommer ind i en levende, modtagelig celle, der har det enzymapparat og energistofskifte der er forudsætningen for at dette nye genetiske budskab kan blive oversat, aflæst og udført.

Det er således den virusinficerede celle der aktivt syntetiserer nye viruspartikler gennem anvendelse af de cellulære processer der også finder sted i normale, ikke-inficerede celler. Det er derfor det har været særdeles vanskeligt at finde stoffer der hæmmer syntesen af nye viruspartikler, uden samtidig at hæmme syntesen af livsnødvendige molekyler i normale ikke-inficerede celler.

De forskellige trin i den cellulære syntese af nye viruspartikler er gennemgået andetsteds i dette nummer af *Tandlægebladet*, og her skal kun nævnes de specifikke processer der finder sted under syntesen af virus, som det har været muligt at ramme med antivirale midler uden samtidig at ødelægge normale, ikke-inficerede celler i organismen.

Specifikke angrebepunkter i den virale infektionscyklus

Viruspartiklens adsorption til og penetration af cellemembranen

En række såkaldte »designer drugs« er for nylig blevet udviklet på basis af tredimensionale computeriserede molekulære modeller af de virale og cellulære receptorer der formidler adsorption og penetration af viruspartiklen. Disse stoffer er i stand til at binde sig irreversibelt til receptorerne og dermed blokere viruspartiklens evne til at binde sig til og trænge ind i modtagelige celler (1).

Syntesen af viralt DNA eller RNA

En lang række virus – specielt herpesvirus og retrovirus (HIV) – anvender ikke sjældent egne polymeraser til at syntetisere de nye viruspartiklers genetiske materiale, dvs. de medbringer eller koder for deres »egne« polymeraser. De virale polymeraser er »dårlige« enzymer, dvs. de laver mange fejl (punktmutationer), når de aflæser nye DNA- eller RNA-kæder ud fra det originale virale genetiske materiale, og de indbygger – til forskel fra de cellulære polymeraser – fejlkopier af de nukleosider der udgør byggestenene i opbygning af DNA eller RNA.

Netop syntetiske fejlkopier af nukleosider – de såkaldte nukleosidanaloger – har vist sig at være meget effektive antivirale stoffer, idet indbygningen af en fejl kopi medfører et stop for den videre syntese af nukleinsyrekæden (*chain termination*). Med nukleosidanalogerne har det været muligt at blokere for opformeringen af viralt DNA og RNA i den virusinficerede celle uden at hæmme den normale ikke-inficere-

de celles syntese og aflæsning af egne gener (2). Baggrunden for den specifikke hæmning af de virale polymeraser skyldes at de cellulære polymeraser til forskel fra de virale polymeraser er »dygtige« enzymer, der næsten aldrig laver fejl i aflæsningen og også kan »se« forskel på den ægte vare og de syntetiske fejlkopier af nukleosider.

Virale polymeraser kan også blokeres af stoffer der direkte binder sig til enzymets aktive område – de såkaldte non-nukleosidinhibitorer, hvor der er fundet en række stoffer der fortrinsvis rammer virale polymeraser.

Spaltninger og omlejringer i nydannede viruspartikler under frigørelsen (funktionel modning)

Syntesen af nye HIV-partikler i den inficerede celle omfatter – som det sidste trin – en spaltning af et polyprotein til en funktionelt fungerende proteinkapsel og en polymerase. Denne spaltning udføres af en virusspecifik protease, og dette enzym kan blokeres af forskellige syntetiske stoffer – de såkaldte proteasehæmmere, der kun i ringe grad interfererer med normale cellers proteaser. Hæmning af den HIV-specifikke protease betyder at de nydannede viruspartikler ikke modnes til infektiøst virus (3).

Antiviral terapi af herpesvirusinfektioner

Herpes simplex-virus (HSV) tilhører gruppen af humane herpesvirus, der også omfatter varicella-zoster-virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) samt humane herpes-virus 6, 7 og 8. Det første effektive antivirale middel, der blev udviklet for over 20 år siden, var aciclovir, et syntetisk fremstillet derivat af guanosin, dvs. en nukleosidanalogue (fejlkopi). Aciclovir virker selektivt på herpesinficerede celler på to forskellige måder: for det første fosforyleres aciclovir af den herpesvirusspecifikke thymedinkinase til aciclovir-monofosfat, der kun vanskeligt difunderer ud af cellen, hvilket betyder at der foregår en opkoncentrering af aciclovir-monofosfat i herpesinficerede celler. Aciclovir-monofosfat videreomdannes til den aktive trifosforylerede forbindelse, der som det andet trin hæmmer den herpesvirus-specifikke DNA-polymerase, hvorved virusproduktionen ophører. Kombinationen af de to trin medfører at aciclovir er flere tusinde gange mere potent i sin DNA-syntesehæmmende virkning over for herpesvirusinficerede celler end over for normale humane celler. Dette forhold giver stoffet den store terapeutiske bredde, dvs. stor afstand mellem terapeutisk og toksisk dosis (4).

Det senere fremstillede penciclovir er også en nukleosidanalogue fremstillet ud fra guanosin med samme farmakodynamiske virkning på HSV-inficerede celler som aciclovir. Både aciclovir og penciclovir resorberes dårligt fra mave-

tarm-kanalen, men de to *pro-drugs* valaciclovir og famciclovir formidler en høj biotilgængelighed ved oral indtagelse af henholdsvis aciclovir og penciclovir (5,6).

Alle herpesvirus forårsager en livslang infektion, og man skelner mellem den primære infektion og reaktivering. Den primære HSV-infektion finder ofte sted i barnealderen og kan forårsage en svær gingivostomatitis med herpessår på mundslimhinden, tungen, og læber. Efter primærinfektionen etablerer HSV en latent infektion i de sensoriske neuroner i trigeminus-gangliet. Herfra kan virus reaktivere og transporteres via de sensoriske nerver til periferien og forårsage det typiske forkølelsessår (herpessår). Den hyppigste udløsende faktor til HSV-reaktivering er kraftigt sollys, men også tandlægebesøg kan – pga. de sensoriske stimuli i mundregionen – udløse forkølelsessår. Ca. 80% af den voksne danske befolkning er smittet med HSV, og ca. 1/3 af de smittede vil have oplevet et eller flere recidiverende herpesudbrud på læberne eller omkring mund og næse. Det recidiverende faciale herpessår kan lokalbehandles med aciclovir eller penciclovir, men behandlingen skal påbegyndes ved allerførste symptom og gentages med få timers mellemrum for at have signifikant effekt på symptomernes sværhedsgrad og ophelelingstiden (7,8). Grunden til at senere indsættelse af behandlingen, fx efter 24 timer ingen effekt har, er at den lokale virusreplikation overvejende foregår det første døgn, og de efterfølgende dages symptomatologi især skyldes den stærke immunreaktion mod det tilstedeværende virus. Man må i den forbindelse huske på at det recidiverende herpesudbrud foregår i en person der allerede har udviklet et stærkt cellulært og humoralt immunrespons mod virus.

Primær HSV-infektion – facial eller genital – bør behandles systemisk, dvs. med tabletter, såfremt der er behov for behandling. Ved primærinfektion vil der kunne opnås effekt, selv om behandlingen først påbegyndes flere dage efter symptomstart, da udbruddet er langvarigt, og patienten endnu ikke har udviklet specifik immunitet mod virus (9). Recidiverende genital herpes bør altid behandles med tabletter, medmindre affektionen er velafgrænset og anatomisk let tilgængelig for lokalbehandling.

Patienter med hyppigt recidiverende herpessår kan opnå symptomfrihed ved suppressionsbehandling. Behandlingen, der – bortset fra økonomien – praktisk taget er bivirkningsfri, kan fortsættes i måneder eller år og medfører næsten fuldstændig symptomfrihed (10). Psykologisk kan det, hos stærkt plagede patienter, være en positiv oplevelse at de i særligt vigtige perioder i deres liv (jobsamtale, ferie, ny kæreste etc.) kan sikre sig fri for herpesudbrud ved suppressionsbehandling.

Reaktivering af VZV forårsager zoster, også kaldet helve-

desild. Både aciclovir og famciclovir har effekt på VZV, men i mindre grad end over for HSV, og ved tabletbehandling af zoster anvendes højere doser end ved HSV-infektioner. Behandlingen skal påbegyndes senest tredje døgn efter symptomstart og bør institueres hos alle patienter over 60 år. Behandlingen har signifikant effekt på opheling og smertevarighed (11,12). Lokalbehandling med aciclovir eller penciclovircreme har ingen effekt på et zosterudbrud.

Aciclovir og famciclovir har ingen effekt på infektioner forårsaget af CMV og EBV i terapeutisk opnåelige koncentrationer. Tabel 1 angiver doser og tider ved tabletbehandling af herpes og zoster.

Antiviral terapi af HIV-infektionen

Lægemiddelkataloget 2001 indeholder beskrivelse af i alt 22 forskellige antivirale midler, og heraf er over halvdelen rettet mod HIV, hvilket afspejler den intense forskning der startede med AIDS-epidemien. HIV er et retrovirus, hvilket betyder at virus transkriberer sine gener »baglæns«, dvs. fra RNA til DNA vha. en RNA-afhængig DNA-polymerase, kaldet »reverse transcriptase« (RT). DNA-kopierne af virusgenet inkorporeres i cellens arvemasse, hvorefter virus enten kan ligge latent – som for herpesvirus – eller cellen producerer nye HIV-partikler vha. sine egne enzymssystemer. RT laver utrolig mange fejl ved oversættelsen af RNA-koden til en DNA-kode, dvs. det er ekstremt mutagen, og HIV muterer hurtigere end andre virus. Der er udviklet en lang række nukleosid-analoger og non-nukleosidinhibitorer der hæmmer funktionen af RT og dermed indbygningen af viralt DNA i cellens gener (Tabel 2). RT-hæmmere har ingen effekt på produktionen af HIV i de celler der allerede har indbygget HIV-genet i deres arvemasse. Det har derimod den anden gruppe af stof-

Tabel 2. Antivirale midler mod HIV.

Reverse transcriptase-hæmmere		Proteasehæmmere
Nukleosid-analoger	Non-nukleosid-inhibitorer	
Abacavir	Efavirenz	Amprenavir
Didanosin	Foscarnet	Indinavir
Lamivudin	Nevirapin	Nelfinavir
Stavudin		Ritonavir
Zalcitabin		Saquinavir
Zidovudin		

fer kaldet proteasehæmmere, der, som tidligere nævnt, stopper modningen af færdigdannede viruspartikler.

HIV udvikler meget hurtigt resistens over for et givet stof ved enkeltstofferterapi, der derfor ikke anvendes mere. I moderne HIV-terapi anvendes tre eller flere forskellige stoffer og altid både RT-hæmmere og én eller flere proteasehæmmere (13,14). Dette forsinker resistensudviklingen i væsentlig grad. Behandlingen monitoreres ved at måle mængden af viruspartikler i blodet ved kvantitativ genforstærkningsteknik (RT-PCR), der direkte måler mængden af viral RNA i plasma eller serum. I dag kender man næsten alle de punktmutationer i HIV's RT-gen og proteasegen der medfører resistens over for de enkelte antivirale stoffer, og kan derfor – når virusmængden begynder at stige under en flerstofbehandling – hurtigt analysere de pågældende gener i patientens virus og se hvilke stoffer der ikke mere har virkning og ændre terapien til midler som virus endnu ikke har udviklet resistens overfor. Ved en sådan resistensstyret flerstofterapi kan man holde virusproduktionen i skak i årevis, hvilket betyder et fortsat fungerende immunapparat og bedre almentilstand hos patienten. Flerstofbehandling af HIV-positive gravide begyndende efter 12. uge har medført at risikoen for at fosteret smittes, er faldet fra over 20% til under 2%.

Medaljens bagside hedder bivirkninger, der kan være så udtalte at optimal terapi må opgives. De hyppigste er knoglemarvsdepression, perifere neuropatier, alvorlige allergiske reaktioner (enkelte fatale) og ændringer i lipidmetabolismen.

Interferoner

Interferonkomplekset udgøres af en gruppe proteinstoffer, der dannes af mesodermale celler som respons på en række stimuli. Der findes en lang række interferoner, der kan inddeles i tre hovedgrupper, alfa-, beta- og gammainterferoner. Alfainterferon er den dominerende type og produceres ho-

Tabel 1. Tabletbehandling af herpes og zoster.

Klinik	Stof	Dosis og tid
Primært og recidiverende herpesudbrud	Aciclovir	200 mg x 5 i 5 dage
	Valaciclovir	500 mg x 2 i 5 dage
	Famciclovir	250 mg x 3 i 5 dage
Suppressionsbehandling af hyppige herpesudbrud	Aciclovir	400 mg x 2 dgl.
	Valaciclovir	500 mg x 1 dgl.
	Famciclovir	250 mg x 2 dgl.
Zoster	Aciclovir	800 mg x 5 i 7 dage
	Valaciclovir	1000 mg x 3 i 7 dage
	Famciclovir	500 mg x 3 i 7 dage

vedsagelig af B-lymfocytter. Betainterferon dannes hovedsagelig af fibroblaster, men mindre mængder produceres også af andre celler. Gammainterferon — også kaldet immuninterferon — produceres af aktiverede T-lymfocytter. Aktiveringen kan være uspecifik (forårsaget af mitogener) eller fremkaldt ved stimulering med specifikke antigener. Interferonerne virker lokalt ved først og fremmest at påvirke interaktionen mellem *messenger*-RNA (m-RNA) og ribosomerne. Det betyder at den genetiske informationsvej fra DNA over m-RNA til den ribosomale proteinsyntese af det protein som specificeres af det pågældende gen, bliver påvirket på en kompliceret måde, der både kan fremme visse genprodukter og hæmme ekspressionen af andre. Cellen bringes så at sige i antiviralt beredskab, forstået således at dannelsen af virale proteiner hæmmes, og ekspressionen af cellulære receptorproteiner der gør cellen mere synlig, dvs. mere sårbar for et immunologisk virusspecifikt angreb. Resultatet bliver en hæmning af virusproduktionen og en langsommere spredning af virus fra celle til celle.

En lang række humane interferoner er i dag fremstillet ved DNA-rekombinant teknik (gensplejsning), og interferonterapi anvendes hovedsagelig til behandling af kronisk hepatitis B og C. Interferon skal gives parenteralt flere gange om ugen, og behandlingen er langvarig (halve til hele år). Tyve procent af patienterne vil opleve en langvarig bedring efter behandlingsophør, men hos flertallet vender symptomerne tilbage. Influenzalignende bivirkninger ved systemisk interferonbehandling er hyppige (feber, smerter i led og muskler).

Det har vist sig at hepatitis B virus (HBV), der er et DNA-virus, i sin komplekse infektionscyklus anvender en intermediær RNA-kopi af sit eget gen, der derefter aflæses »baglæns« til viralt DNA via en HBV-specifik RT — altså meget lig HIV. Man har derfor undersøgt alle tilgængelige HIV-RT-hæmmere og fundet at nukleosidanalogen lamivudin i udtalt grad hæmmer replikationen af HBV. Lamivudin er mere effektiv end interferon til langtidsbehandling af patienter med kronisk hepatitis B og er ved at erstatte interferonterapi (15,16).

Fremtidens antivirale stoffer

I år 2000 blev der introduceret en ny type antiviralt middel — et såkaldt »designer drug« — rettet mod influenzavirus. Som tidligere beskrevet blev dette molekyle syntetiseret ud fra viden om den tredimensionelle struktur af det aktive område af et enzym — neuraminidase — på overfladen af influenzaviruspartiklen. Neuraminidasen er i stand til at spalte sialinsyre, der fungerer som den cellulære receptor for influenzavirus, og som findes i store mængder på overfladen af epitelcellerne i luftvejene og i den slim der dækker epitelcellerne.

Uden en funktionel neuraminidase vil udefrakommende, og specielt lokalt nydannede viruspartikler, blive »overmættede« med receptormolekyler, hvilket forårsager sammenklumpning. Virus vil således ikke være i stand til at etablere infektion og sprede sig i luftvejene. Zanamivir er en neuraminidasehæmmer. Stoffet bindes irreversibelt til neuraminidasens aktive område og blokerer enzymaktiviteten. Resultatet er at influenzavirusproduktionen i luftvejene falder med ca. faktor 1000. Stoffet inhaleres som pulverspray to gange i døgnet og forkorter sygdomsvarigheden, hvis behandlingen påbegyndes inden for 24 timer efter symptomdebut (1). Midlet er ligeledes særdeles effektivt som profylaktikum, men her er vaccination mod influenza enklere og billigere. En række nye »designer drugs« rettet mod enterovirus, der kan forårsage meningitis, og mod almindelig forkølelsesvirus, er i klinisk afprøvning.

Det første antivirale *anti-sense*-gen til antiviral behandling blev registreret for mindre end et år siden (17). Formavirsin, som stoffet hedder, er en kort kæde af DNA med en basese-kvens, der er komplementær til en CMV-specifik m-RNA. Stabiliteten af det lille stykke DNA, dvs. dets resistens over for enzymatisk spaltning af cellulære nukleaser, er øget ved kemisk modificering af molekylets rygrad. Formavirsin binder sig specifikt til m-RNA-molekylerne og aktiverer hermed endogen RNA, der spalter den virale m-RNA. De tilsvarende *early* antigener (CMV-regulatoriske proteiner) bliver således aldrig syntetiserede. Når disse proteiner ikke dannes, kan de næste trin i den genetiske ekspression af CMV ikke komme i gang, og resultatet er at den CMV-inficerede celle aldrig bliver i stand til at syntetisere nye færdige infektiøse viruspartikler (18).

Med stoffer som formavirsin nærmer vi os genterapiens grænseland. Virus er par excellence gensplejsere, idet viruspartiklens eneste formeringsmulighed er at splejse sit gen ind i en levende celle, der så vil syntetisere nye viruspartikler. Ved genterapi er man derfor i vid udstrækning henvist til at anvende genmodificerede virus som bærer af de gener man vil overføre til syge celler i organismen.

Et af de store problemer med de livslange herpes- og HIV-infektioner er at det ikke er muligt at få ram på de virus der har indbygget sig i arvemassen i de humane celler, og som ligger som tikkende bomber der kan reaktivere når som helst. Det er ikke utænkeligt at man i nær fremtid vil anvende genmodificeret virus med virale *anti-sense*-koder — et slags »antivirus« — der kan invadere de virusinficerede celler og der frigøre *anti-sense*-gener, der irreversibelt binder sig til de virale gener i den latent inficerede celle og derved blokerer den virale genetiske information og umuliggør reaktivering af det pågældende virus (19).

English summary

Antiviral therapy

The synthesis of viral particles during infection is predominantly carried out by the normal enzymatic machinery of the cells in the organism. As the understanding of the molecular biology of viral replication gradually has increased, it has become possible to identify specific processes in the virus infected cells to be targeted for antiviral therapy. The first successful antiviral drugs were the nucleoside analogues capable of blocking the action of the virus-specific DNA and RNA polymerases, leaving the cellular polymerases almost untouched. Later on, specific chemical compounds have been made which interfere with the action of viral polymerases – the non-nucleoside inhibitors – and compounds blocking other virus-specific enzymatic reactions: protease inhibitors and neuraminidase inhibitors. Lately, the so called »anti-sense« therapy has started to evolve where chemically modified DNA oligo'es (12 to 15 mer long) with a sequence complementary to viral m-RNA's causing a halt to the synthesis of the corresponding viral protein. Antiviral therapy has been called a battle between molecular configurations, in other words a battle between the mutational power of the virus and the creativity of the molecular biologist.

Litteratur

1. Mäkelä MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene ON, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomised, double-blind, placebo-controlled European study. *Infection* 2000; 40: 42-8.
2. Metz GJ, Crichlow CW, Benedetti J, Reichman RC, Dolin R, Connor J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 1984; 252: 1147-51.
3. Justesen US, Brøsen K, Pedersen C. Hiv-proteasehæmmere og interaktioner. *Ugeskr Læger* 2000; 162: 4677-81.
4. Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Knge BR, Tjøtta EAL, Wikstrøm K. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982; ii: 571-3.
5. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, DeGregorio B, Roth R and the Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Sex Trans Dis* 1997; 24: 481-6.
6. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma E, Sellors J, Shafran SD for the Canadian Famciclovir Study Group. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. *JAMA* 1996; 276: 44-149.
7. Raborn GW, MC Gaw WT, Grace M, Percy J, Samuels S. Herpes labialis treatment with acyclovir 5% modified aqueous cream: a double-blind randomized trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1989; 67: 676-9.
8. Sprunance SL, Rea TL, Thomig C, Tucker R, Saltzman R, Boon R. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1997; 277: 1374-9.
9. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J, Worm A-M, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double-blind clinical study. *Genitourin Med* 1997; 73: 110-6.
10. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saare S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo-controlled study of once-daily therapy. *Genitourin Med* 1997; 73: 105-9.
11. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong S-J, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster. *J Infect Dis* 1996; 22: 341-7.
12. Tyring S, Barbarash RA, Nahlke JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, et al. Effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 889-96.
13. Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, Bassett R, Joseph JE, Fischl MA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS* 1999; 13/6: 685-94.
14. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *New Eng J Med* 1999; 341: no. 25, 1865-73.
15. Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic Hepatitis B. *New Eng J Med* 1998; 339: 61-8.
16. Liaw Y-F, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, Ng K-Y, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic Hepatitis B. *Gastroenterol* 2000; 119/1: 172-80.
17. Grillone LR, Wyss K. Antisense drugs and how they work: focus on Vitravene. *Pharmazie, Bio World*; 1999 upagineret
18. Anderson KP, Fox MC, Brown-Driver V, Martin MJ, Azad RN. Inhibition of human cytomegalovirus immediate-early gene expression by an antisense oligonucleotide complementary to immediate-early RNA. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2004-11.
19. Crooke ST, Bennett CF. Progress in antisense oligonucleotide therapeutics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 107-29.

Forfatter

Bent Faber Vestergaard, afdelingschef, overlæge, dr.med.
Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, København S