

RESISTENSI TERAPI ANTIVIRAL DAN STRATEGI TERAPI INFLUENZA DI MASA MENDATANG

oleh :
Henny¹

ABSTRACT

Antiviral resistance and strategy of influenza therapy in the future

Influenza is a common and very contagious respiratory infectious disease. Epidemic influenza mostly caused by influenza virus A. Influenza A virus has two membrane glycoproteins, which have important role in inducing human immune response (hemagglutinin and sialidase). Besides M2 proton channel and sialidase are needed for virus-host cell adhesion and viral RNA release into host cell. Inhibition on these glycoproteins is the main principle antiviral therapy that is used nowadays, eg. amantadine and oseltamivir. Since influenza A virus has a strong tendency to undergo antigenic drift and shift, human immune system will find it is more difficult to fight against new mutated viruses, thus raising the pandemic potentiality. This awareness is also supported by fact that viral resistance against amantadine and oseltamivir is raising steeply in the last five years. Then there must be a plan on new strategy in influenza therapy for the future, so that a pandemic threat could be prevented. New strategies which have been introduced are new antiviral agents, multidrug (antivirals combination) therapy, and adjunctive symptomatic therapy. All of them has common goal: decelerate the resistance and prevent the pandemic.

Keywords: influenza drugs, amantadine resistance, oseltamivir resistance, influenza multidrug strategy.

ABSTRAK

Resistensi terapi antiviral dan strategi terapi influenza di masa mendatang

Influenza merupakan penyakit infeksi yang umum ditemukan dan sangat menular. Influenza yang bersifat epidemik umumnya disebabkan virus influenza A. Virus influenza A memiliki dua glikoprotein permukaan utama yang berperan dalam respons imun hospes (hemagglutinin dan neuraminidase). Saluran proton M2 dan neuraminidase berperan dalam perlekatan virus pada sel pejamu dan pelepasan RNA yang berperan dalam proses infeksi. Penghambatan terhadap kedua glikoprotein ini adalah prinsip terapi antivirus saat ini, antara lain amantadin dan oseltamivir. Namun karena virus influenza A mudah mengalami mutasi dan pergeseran antigen, potensi timbul pandemi akan meningkat. Hal ini dapat dilihat dari resistensi terhadap amantadin dan oseltamivir yang terus meningkat dalam lima tahun terakhir. Karena itu strategi terapi influenza untuk masa mendatang sudah harus direncanakan agar dunia dapat terhindar dari ancaman pandemi. Strategi terapi yang telah diperkenalkan yaitu terapi antivirus baru, *multidrug therapy* (kombinasi antivirus), dan terapi simptomatik tambahan. Semua strategi terapi tersebut ditujukan untuk memperlambat timbulnya resistensi dan mencegah pandemi influenza.

Kata kunci: obat influenza, resistensi amantadin, resistensi oseltamivir, strategi multiterapi influenza

PENDAHULUAN

Influenza sudah dikenal sebagai penyakit epidemik utama sejak zaman Hippocrates (sekitar tahun 412 SM). Meskipun demikian istilah influenza baru diperkenalkan pada pertengahan abad 14 Masehi. Kata influenza berasal dari bahasa Italia ("pengaruh"), yang memiliki etimologi Latin kuno (*influentia*). Istilah Latin ini merujuk pada keyakinan pada saat itu bahwa penyakit ini terjadi akibat pengaruh posisi benda langit terhadap bumi. Pengobatan yang diyakini tepat pada saat itu pun masih bervariasi; mulai dari jus tembakau, jus lemon, obat emetik, katartik, sampai perlukaan dengan sengaja.⁵

Sudah sejak bertahun-tahun influenza dapat diterapi dengan amantadin dan rimantadin (inhibitor saluran ion M2). Namun terapi antiviral untuk infeksi virus influenza mulai memasuki tahap yang mengkhawatirkan dalam 5 tahun terakhir, sejak ditemukannya resistensi terhadap amantadin yang meningkat pesat di tahun 2006 dan resistensi oseltamivir (obat mutakhir) yang tiba-tiba

muncul dua tahun kemudian.^{1,2,3,4}

Prevalensi resistensi terhadap amantadin di Amerika Serikat meningkat dari 2% pada musim dingin 2003-04 menjadi 92% pada musim dingin 2005-06. Sebanyak 99% kasus resistensi melibatkan virus subtype H3N2.^{1,2} Resistensi di Asia pun meningkat dari 57.5% pada musim dingin 2002-03 menjadi 73.8% pada musim dingin 2003-04.⁴ Penjualan amantadin secara bebas di Cina dan Rusia tampaknya berperan dalam mempercepat resistensi. Sedangkan di Amerika Serikat, penggunaan derivat amantadin yaitu memantin (3,5 dimetiladamantanamin) untuk terapi penyakit Alzheimer; diperkirakan mempengaruhi resistensi juga.¹

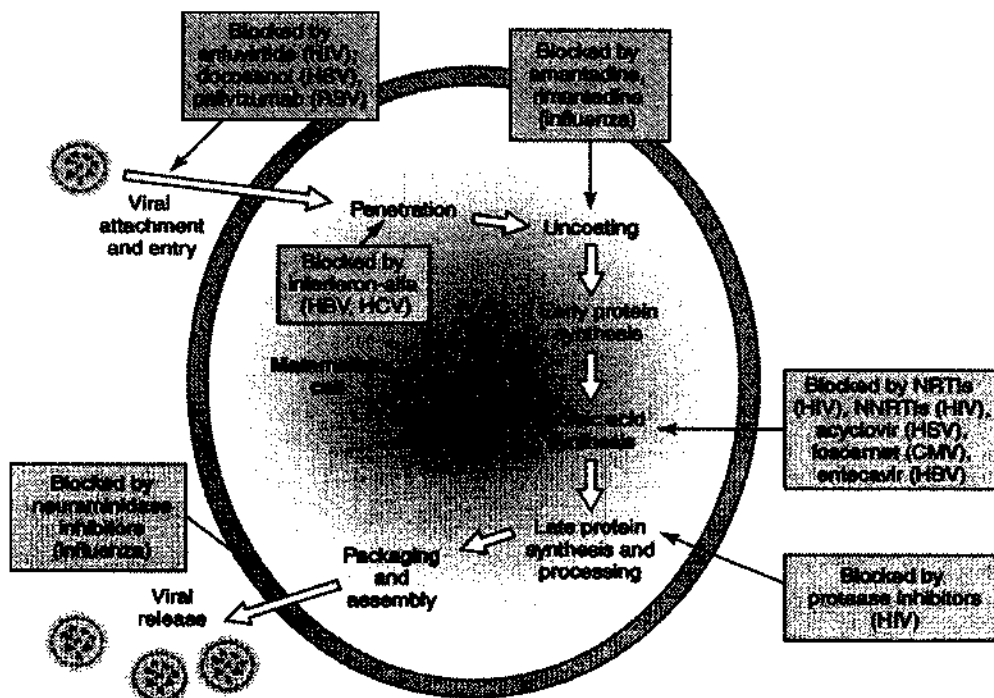
Resistensi virus influenza A terhadap oseltamivir sudah ditemukan sejak pandemi *avian influenza* pada tahun 2005. De Jong et.al. dalam laporan kasusnya, menyebutkan mereka menemukan isolat virus resisten oseltamivir pada dua dari 8 pasien influenza yang diterapi oseltamivir di Dong Thap, Vietnam.³ Akhirnya pada

Alumni
Fakultas Kedokteran
Universitas Tarumanagara
 (dr. Henny)
Correspondence to:
 dr. Henny
 Jl. Tanjung Duren Utara
 8/12 No.139
 Jakarta Barat
 E-mail:
 zzll_underfire2@yahoo.com

awal 2009 diketahui bahwa virus influenza A yang resisten oseltamivir mengalami mutasi asam amino histidin-274 menjadi tirosin (His274Tyr). Virus ini menyebar pada musim dingin 2007-08 di belahan bumi utara, dengan prevalensi 10% di Amerika Serikat dan 25% di Eropa. Prevalensi tertinggi terdapat di Norwegia (70%). Virus ini selanjutnya menyebar ke belahan bumi selatan dan menjadi penyebab utama influenza pada musim dingin pada tahun 2008-2009. Di Amerika Serikat sendiri diduga bahwa seluruh virus influenza A subtipe H1N1 yang beredar sudah resisten terhadap oseltamivir.⁴

Mekanisme kerja obat antiviral pada influenza

Saat ini dikenal dua golongan utama obat antivirus yang efektif untuk terapi influenza, yaitu inhibitor M2 dan inhibitor neuraminidase. Contoh obat golongan inhibitor M2 adalah amantadin dan rimantadin, sedangkan yang termasuk inhibitor neuraminidase adalah oseltamivir (oral) dan zanamivir (inhalasi).^{1,2,7} Virus influenza A yang ada saat ini umumnya telah resisten terhadap amantadin dan rimantadin, sehingga penggunaannya untuk terapi dan kemoprofilaksis influenza A di Amerika Serikat telah dikurangi dan digeser oleh inhibitor neuraminidase. Selain itu juga, inhibitor neuraminidase masih efektif melawan infeksi virus *avian influenza* H5N1.⁷



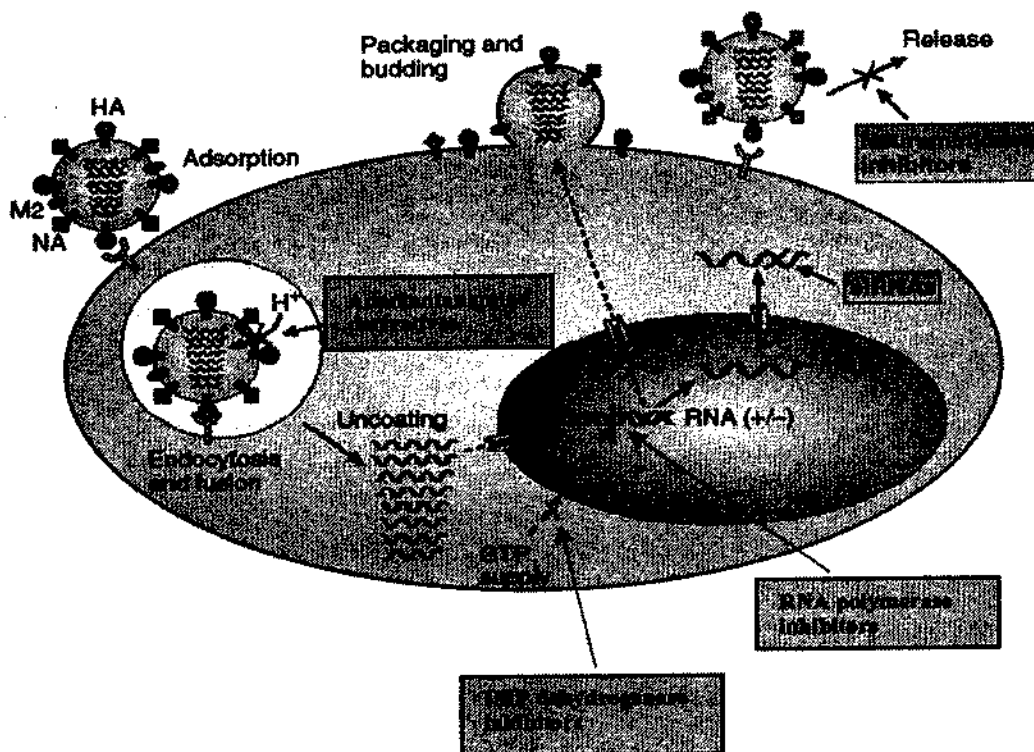
Gambar 1. Rangkuman mekanisme kerja antivirus secara umum.

Amantadin dan rimantadin

Mekanisme farmakologis

Amantadin merupakan zat sintetik pertama (berupa aminosiklik) yang menunjukkan efektivitas terhadap virus influenza A.¹ Rimantadin adalah derivat alfa-metil dari amantadin (1-aminoadamantan-hidroklorida).² Cara kerja amantadin dan rimantadin menghambat infeksi virus influenza A adalah dengan berikatan dengan protein membran (eksternal) virus, yaitu saluran proton M2.⁷ Obat-obatan ini hanya efektif terhadap virus influenza A, karena saluran proton M2 merupakan protein eksternal khas yang hanya dimiliki oleh virus influenza A.^{2,6}

Mekanisme kerja amantadin adalah menghambat kerja saluran ion-proton M2 pada partikel virus dan menghambat pelepasan RNA virus di dalam sel tubuh pejamu yang terinfeksi; dengan sendirinya obat ini juga menghambat replikasi virus dalam tubuh. Mekanisme tersebut ditunjukkan pada gambar berikut.^{1,2} Dalam endosom, amantadin menghambat migrasi proton ke intravirion lewat penyumbatan terhadap saluran heliks tetramer M2. Migrasi proton ke intravirion merupakan proses prasyarat pelepasan RNA virus ke dalam sel pejamu yang terinfeksi.²



Gambar 2. Proses penghambatan replikasi virus influenza oleh antiviral spesifik.

Aktivitas rimantadin melalui uji invitro adalah sekitar 4-10 kali lebih kuat daripada amantadin. Hal ini sesuai dengan fakta bahwa amantadin diekskresikan utuh lewat urin, sedangkan rimantadin harus terlebih dahulu melewati metabolisme ekstensif (hidroksilasi, konjugasi, dan glukuronidasi) sebelum diekskresikan lewat urin.²

Mekanisme timbulnya resistensi

Amantadin bekerja pada virus merupakan lokasi yang rentan mengalami mutasi pada proses kontrol antigen virus (*antigenic drift*), sampai dengan 50% individu yang mendapat terapi amantadin untuk infeksi influenzanya dengan cepat menunjukkan gejala resistensi. Resistensi telah menjadi masalah yang sedemikian serius dalam beberapa tahun terakhir sehingga anjuran terapi amantadin-rimantadin untuk influenza sudah tergeser dengan oseltamivir-zanamivir.^{1,2}

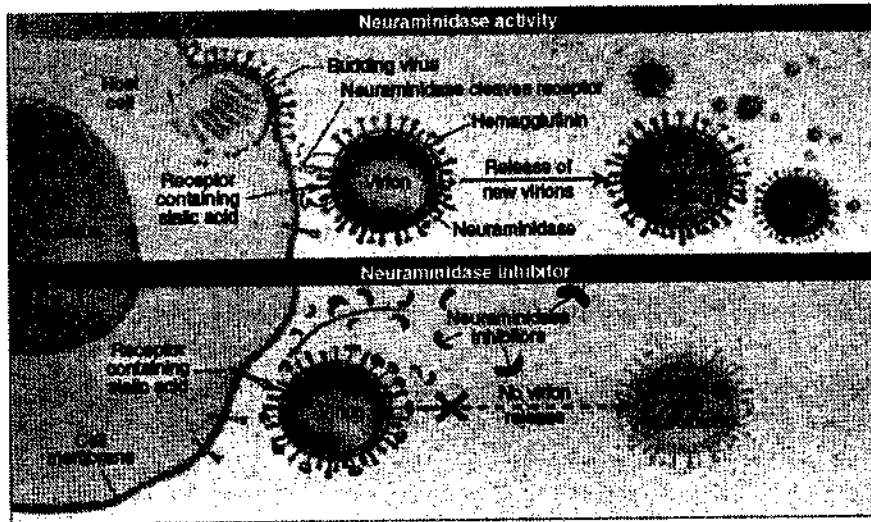
Terjadinya resistensi virus terhadap amantadin dan rimantadin terjadi sebagai akibat dari substitusi asam amino pada urutan asam amino 26, 27, 30, 31, atau 34 pada domain protein M2 (transmembran). Penggantian asam amino serin (urutan 31) yang terletak pada saluran ion dengan asparagin, asam amino yang berukuran lebih besar, akan melepaskan ikatan amantadin dengan saluran proton M2, sehingga fungsi saluran proton tetap ada walaupun pada sel pejamu tersebut ada amantadin. Demikian juga dengan

asam amino lainnya. Mutasi serin menjadi asparagin pada asam amino 31 dianggap sebagai mutasi yang paling berperan pada resistensi terhadap golongan amantadin; diikuti dengan mutasi leusin menjadi isoleusin pada urutan asam amino 26. Kedua mutasi ini ditemukan pada isolat virus resisten dari Asia Tenggara.¹ Uraian proses terjadinya resistensi terhadap amantadin di atas ditunjukkan juga pada gambar berikut ini.

Oseltamivir dan zanamivir

Mekanisme farmakologis

Oseltamivir dan zanamivir merupakan *inhibitor neuraminidase* (atau *inhibitor sialidase*) yang memiliki struktur analog dengan asam sialat, komponen penyusun reseptor hemagglutinin. Mekanisme kerjanya adalah dengan mengganggu pelepasan virion baru dari sel yang terinfeksi ke sel pejamu lain yang belum terinfeksi, sehingga tujuan akhirnya adalah menghentikan penyebaran infeksi pada saluran napas pejamu. Tidak seperti amantadin dan rimantadin, inhibitor neuraminidase ini dapat menghambat penyebaran infeksi virus influenza A dan B. Pemberian dalam 24-72 jam pertama sejak munculnya gejala dapat memperpendek perjalanan penyakit selama kira-kira 1-2 hari dan meringankan gejala yang dialami penderita. Oseltamivir dapat diberikan pada pasien influenza berusia 1 tahun ke atas, sedangkan zanamivir untuk pasien 7 tahun ke atas.^{5,6}

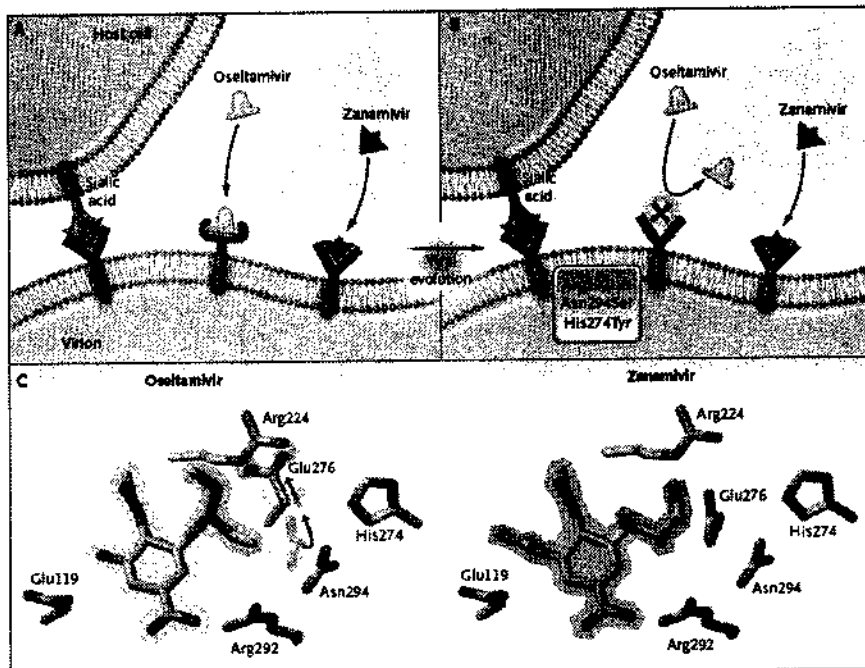


Gambar 3. Mekanisme kerja enzim neuraminidase (sialidase) dan neuraminidase inhibitor.

Mekanisme timbulnya resistensi

Resistensi terhadap neuraminidase inhibitor (oseltamivir) masih sangat jarang ditemukan pada tahun 2007,² namun setahun kemudian sudah umum ditemukan.⁴ Mekanisme timbulnya resistensi virus influenza

terhadap oseltamivir mirip dengan amantadin. Perubahan asam amino mengubah sifat reseptor sehingga protein permukaan virus menjadi resisten terhadap oseltamivir dan zanamivir. Penggantian asam amino yang berperan antara lain penggantian



Gambar 4. Mekanisme timbulnya resistensi virus influenza terhadap oseltamivir.

arginin-292 dengan lisin, asparagin-294 dengan serin, dan histidin-274 dengan tirosin. Selain itu dari analisis molekuler terlihat bahwa ikatan oseltamivir dengan reseptornya memerlukan rotasi gugus residu glutamat-276 menjauh dari gugus pentiloksi yang bersifat hidrofobik, sehingga terjadi kontak hidrofobik oseltamivir dengan gugus metilen pada glutamat-276. Penggantian asam amino histidin-274 dengan tirosin mempengaruhi arah ikatan terhadap gugus hidrofobik tersebut, sehingga ikatan dengan oseltamivir menjadi terhambat. Mutasi His274Tyr (atau H274Y) ini dianggap paling penting dalam mekanisme resistensi terhadap oseltamivir, dan virus dengan mutasi inilah yang dengan cepat tersebar luas ke seluruh dunia sejak musim dingin tahun 2007-08.⁴

Strategi terapi influenza di masa mendatang

Terapi antivirus baru

Berikut adalah penjelasan singkat mengenai obat-obatan yang sedang dikembangkan untuk terapi influenza.

1. **Zanamivir intravena.** Menurut Calfee dkk (1999) efektivitas zanamivir intravena (600 mg dalam salin) lebih kurang sama dengan inhalasi (10 mg).⁸
2. **Peramivir** merupakan neuraminidase inhibitor spesifik pada mamalia yang dapat dipergunakan untuk terapi infeksi virus influenza A, influenza B, maupun *avian influenza* (uji invitro). Peramivir diberikan sebagai suntikan intramuskuler tunggal. Efektivitas terapinya lebih kurang sama dengan oseltamivir 5 hari.⁶
3. **Interferensi RNA** merupakan salah satu strategi untuk menghambat ekspresi kode pasca-

transkripsi dari mRNA dengan penambahan RISC (*RNA interfering silencing complex*) di tengah mRNA yang dituju, sehingga mRNA yang seharusnya mengalami translasi menjadi terurai dan protein virus tidak terbentuk. Interferensi RNA diteliti oleh Gadkari (2005) dengan RISC yang berasal dari ekstrak sel lalat *Drosophila* yang mengandung protein *argonaute-2* (berfungsi untuk membelah mRNA).⁹

4. **Sianovirin-N (*cyanovirin-N*).** Obat ini awalnya digunakan untuk terapi pengendalian HIV cara *oligosaccharide-specific targeting*. Virus HIV tidak mengubah struktur oligosakarida pada glikoprotein gp120 dan gp41 (yang juga ada di virus influenza). Di gugus oligosakarida glikoprotein inilah sianovirin-N bekerja. Menurut penelitian O'Keefe dkk (2003), sianovirin-N bekerja sebagai antivirus dengan berikatan pada hemagglutinin melalui gugus oligosakarida.¹⁰

Multidrug therapy

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, resistensi amantadin dan oseltamivir meningkat sangat pesat dalam 5 tahun terakhir. Mengingat kecenderungan mutasi virus yang cukup tinggi, telah dikemukakan konsep terapi *multidrug* (kombinasi beberapa obat yang mekanisme kerjanya berbeda) untuk menekan laju resistensi terhadap obat antivirus influenza tersebut. Konsep *multidrug therapy* untuk influenza, khususnya dalam menghadapi kemungkinan terjadinya pandemi, telah banyak diteliti belakangan ini.

Pendekatan konsep *multidrug therapy* di sini didasarkan pada kondisi

aktual, di mana obat antivirus influenza yang masih sensitif untuk virus digunakan secara besar-besaran. Keadaan ini memicu timbulnya resistensi terhadap monoterapi yang dengan sendirinya mempermudah timbul pandemi. Salah satu penelitian terhadap konsep *multidrug therapy* yang telah dilakukan adalah oleh McCaw dkk (2008), yang menggunakan model determinan transmisi influenza dengan simulasi terapi kausal dan profilaksis dengan obat antivirus tunggal terbatas. Penelitian mereka menunjukkan terapi kombinasi dan profilaksis dengan antivirus tunggal baik untuk mengendalikan penularan infeksi. Akan tetapi apabila obat antivirus yang tersedia ada lebih dari satu, pengalokasian obat yang berbeda untuk kasus pasti dan riwayat kontak asimtomatik merupakan cara yang efektif untuk mencegah timbulnya pandemi.¹¹

Strategi *multidrug therapy* lainnya yaitu kombinasi antara inhibitor neuraminidase (oseltamivir) dengan inhibitor polimerase virus (ribavirin) pada mencit yang terinfeksi virus influenza A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) dan subtipe A/Turki/15/2006 (H5N1). Namun terapi kombinasi ini tidak jelas apakah lebih efektif atau tidak jika dibandingkan dengan monoterapi antivirus. Tampaknya hal ini disebabkan oleh perbedaan dosis efektif pada perbedaan subtipe, dan pada sensitivitas virus tersebut terhadap terapi.¹²

Terapi simtomatik

Terapi antiinflamasi sebagai terapi tambahan pada infeksi influenza diharapkan dapat mengurangi gejala klinis yang diderita pasien yang biasanya berkembang cepat. Hal ini dipengaruhi oleh jumlah virus pada

saluran napas, sehingga secara langsung gejala klinis dipengaruhi oleh kecepatan replikasi virus. Banyaknya jumlah virus membuat sel-sel saluran napas melepaskan sitokin dan kemokin sebagai respons imunitas, yang bermanifestasi berupa inflamasi saluran napas. Apabila jumlah sitokin yang dilepaskan cukup untuk melawan jumlah virus, prognosis penyakit akan lebih baik. Akan tetapi jika terjadi berlebihan, reaksi inflamasi tersebut dapat mengakibatkan distress pernapasan yang mungkin fatal, sehingga reaksi inflamasi yang berlebihan tetap perlu dicegah. Selain itu juga diharapkan dengan ditekannya reaksi inflamasi, resistensi terhadap inhibitor neuraminidase dapat diperlambat.¹³

Adapun antiinflamasi yang pernah dicoba dalam uji klinis adalah dari golongan inhibitor siklooksigenase-2 (COX-2 inhibitor; antara lain mesalamin dan celecoxib), sesuai dengan sitokin *cyclooxygenase-2* dan TNF- α . Namun karena pada manusia sering ditemukan produksi sitokin yang mendadak tinggi, efektivitas terapi ini belum dapat dibuktikan seperti halnya pada hewan.¹³

Penutup

Obat antiviral khusus influenza masih terus dikembangkan. Inhibitor neuraminidase menjanjikan terapi efektif, terlihat dari efektivitas oseltamivir dan zanamivir. Sedangkan peramivir dan zanamivir generasi baru (diberikan intravena atau intramuskuler dan kerjanya lebih lama) masih dalam penelitian lebih lanjut. Penelitian farmakologis masih ditujukan pada pengembangan antivirus dengan target molekuler.¹

Oleh karena resistensi virus

terhadap inhibitor neuraminidase dapat menjadi masalah serius dalam terapi influenza, perkembangan resistensi harus mendapat perhatian. Mengingat tingginya kecenderungan virus influenza untuk bermutasi, ada peluang anjuran terapi kausal akan bergeser

menjadi kombinasi antara dua obat antivirus yang memiliki mekanisme berbeda; misalnya inhibitor neuraminidase dengan amantadin atau ribavirin, atau dengan terapi influenza nonspesifik (misalnya obat anti-inflamasi).⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Torrence PF. Combating The Threat of Pandemic Influenza. Drug Discovery Approaches. New Jersey (United States): John Wiley & Sons Inc, 2007; pp.1-26.
2. Safrin S. *Antiviral Agents*, in Katzung BG (eds). Basic and Clinical Pharmacology, 10th edition. McGraw-Hill Inc, 2007; pp.790-818.
3. de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, Hien VM, Smith GJD, Chau NV, et.al. Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2667-72.
4. Moscona A. Global Transmission of Oseltamivir-Resistant Influenza. N Engl J Med 2009; 360 : 953-56.
5. Ray CG. *Influenza, Respiratory Syncytial Virus, Adenovirus, and Other Respiratory Viruses*, in Ryan KJ & Ray CG (eds). Sherris Medical Microbiology, An Introduction to Infectious Diseases, 4th edition. New York (United States). McGraw-Hill Companies Inc, 2004, pp. 495-503
6. von Itzstein M & Thomson R. *Antiinfluenza Drugs: The Development of Sialidase Inhibitors*, in Kraeusslich HG & Bartenschlager R (eds). Handbook of Experimental Pharmacology vol.189: Antiviral Strategies. Heidelberg (Germany): Springer-Verlag Berlin, 2009; pp.111-145.
7. Swaminathan S. *Serious Viral Illnesses in The Adult Patient, section Influenza*, in Southwick FS (eds). Infectious Diseases: A Clinical Short Course, 2nd edition. New York (United States), McGraw-Hill Companies Inc, 2007, pp. 376-79.
8. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, Lobo M, Hayden FG. Safety and Efficacy of Intravenous Zanamivir in Preventing Experimental Human Influenza A Virus Infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999; 43 : 1616-1620.
9. Gadkari DA. RNA interference and inhibition of viruses. Indian J Med Res 2005; 121: 147-150.
10. O'Keefe BR, Smee DF, Turpin JA, Saucedo CJ, Gustafson KR, Mori T, et.al. Potent Anti-Influenza Activity of Cyanovirin-N and Interactions with Viral Hemagglutinin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003; 47 : 2518-2525.
11. McCaw JM, Wood JG, McCaw CT, McVernon J. Impact of Emerging Antiviral Drug Resistance on Influenza Containment and Spread: Influence of Subclinical Infection and Strategic Use of a Stockpile Containing One or Two Drugs. PLoS One 2008; 3 : e2362.
12. Ilyushina NA, Hay A, Yilmaz N, Boon ACM, Webster RG, Govorkova EA. Oseltamivir-Ribavirin Combination Therapy for Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Mice. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008; 52 : 3889-3997.
13. Simmons C & Farrar J. Insights into Inflammation and Influenza. N Engl J Med 2008; 359 : 1621-1623.