

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 15, nr 11

5 augustus 1981

CHEMOTHERAPIE VAN VIRUSINFECTIES *

De (chemo)therapie van virusinfecties staat nog in de kinderschoenen en is in vele opzichten te vergelijken met de antibacteriële behandeling van de jaren veertig. Pas met de komst van nieuwe middelen tegen herpesvirussen, met tot nu toe ongekennde therapeutische mogelijkheden, tekent zich het begin van een nieuw tijdperk af.

Men kan het spuurwerk naar antivirale middelen in drie richtingen onderverdelen:

- chemotherapie;
- beïnvloeding van de immuniteit;
- interferon en interferoninductie.

De tweede genoemde richting van onderzoek heeft betrekking op zeer uiteenlopende middelen zoals isoprinosine, levamisol, transferfactor en specifiek immunoglobuline. De ontwikkelingen op dit gebied zijn tot nu toe niet veelbelovend en de resultaten zijn tegenstrijdig.

Het interferononderzoek is na jaren van rust vrij plotseling in een stormachtige fase terechtgekomen.

Hoewel interferon zeker enkele toepassingsmogelijkheden zal blijken te hebben, zal het nog jaren duren voordat de betekenis van interferontoediening ondubbelzinnig is vastgesteld en de problemen van de schaarste en de hoge prijs zullen zijn opgelost. In een volgende aflevering van het Geneesmiddelenbulletin zal deze stof uitvoeriger worden besproken.

Dit artikel beperkt zich tot een beknopt overzicht van diverse antivirale chemotherapeutica voorzover hiermee ervaring is opgedaan.

ALGEMENE ASPECTEN VAN DE ANTIVIRALE CHEMOTHERAPIE

Hoewel de specifieke therapie van virusinfecties op theoretische gronden veel moeilijker te bewerkstelligen zal zijn dan die van bijvoorbeeld vele bacteriële infecties, twijfelt tegenwoordig eigenlijk niemand meer aan deze mogelijkheid. Sinds kort zijn enkele stoffen bekend die in proefdiermodellen hoge therapeutische indicies hebben getoond. Het onderzoek van de overgrote meerderheid van de vele honderden stoffen met een antiviraal effect in vitro komt echter niet voorbij het proefdierstadium en in de daarop volgende klinische proeven valt nog eens een groot deel af.

A priori doen zich bij de therapie van virusinfecties twee belangrijke problemen voor:

- Het binnendringen en de vermeerdering van virussen verloopt grotendeels via de normale celprocessen.

Dit vraagt om middelen die specifiek aangrijpen op de virusvermeerdering en derhalve op datgene wat een geïnfecteerde cel onderscheidt van een gezonde cel in het organisme.

- De verschijnselen van een virusinfectie openbaren zich pas wanneer in vele cellen de virusvermeerdering, en de daarmee gepaard gaande weefselbeschadiging, in volle gang is. Dit vraagt om middelen die ook een gevorderde aanmaak en verspreiding van virus tot staan kunnen brengen.

Zeer weinig stoffen combineren deze eigenschappen. De meeste zijn te toxisch; anderen hebben slechts effect

in een vroeg stadium van de infectie, zij werken, met andere woorden, alleen profylactisch.

Een bijkomende moeilijkheid is dat met de identificatie van een virus vaak enkele dagen en soms zelfs weken kan zijn gemoeid. Het is duidelijk dat voor de toepassing van antivirale middelen een snelle en betrouwbare virusdiagnostiek van groot belang is. De laatste jaren zijn ook op dit gebied veel vorderingen gemaakt.

BESCHIKBARE MIDDELEN

In het hiervolgende worden de in Nederland beschikbare middelen besproken. Voor de toediening en de dosering wordt verwezen naar de tabel.

AMANTADINE (Symmetrel®).

Amantadine is tegenwoordig meer bekend als farmacon tegen parkinsonisme dan als antiviraal middel. Het is sinds 1964 in ons land in de handel voor de profylaxe van influenza A₂, maar wordt elders voor alle influenza A-infecties toegepast.

Bij profylactische toediening wordt in 50-70% van de gevallen bescherming geboden tegen de ziekteverschijnselen; een resultaat dat vergelijkbaar is met dat van de beste vaccins. Tot 48 uur na het begin van de infectie kan het nog werkzaam zijn; het verkort dan de ziekteduur en vermindert koorts en andere symptomen bij 50% van de patiënten. Ondanks deze gunstige eigenschappen wordt amantadine nog weinig tegen influenza gebruikt.

Het middel lijkt vooral op zijn plaats wanneer vaccinatie gecontraïndiceerd of niet zinvol is, of wanneer het vaccin tegen een nieuwe stam niet tijdig beschikbaar is.

Het is hierbij van belang dat amantadine de immunisatie met geïnactiveerd influenzavaccin niet stoort.

Werking: amantadine grijpt aan op het virus kort nadat het de gastheercel is binnengedrongen.

Toediening: oraal, profylactisch bij personen die in aanmerking zouden komen voor vaccinatie:

- als bescherming tussen het moment van vaccinatie en de ontwikkeling van antistoffen, gedurende tien dagen;
- voor risicogroepen bij afwezigheid van vaccin, gedurende een epidemie;
- zo spoedig mogelijk na de vermoedelijke infectie, gedurende tien dagen

(m.n. in besloten gemeenschappen).

Amantadine wordt verder wel, eveneens zo spoedig mogelijk, gegeven wanneer reeds symptomen zijn opgetreden, tot dat deze zijn verdwenen.

Contraïndicaties: epilepsie, hartdecompensatie, chronische glomerulonefritis, ernstige leverfunctiestoornissen, zwangerschap, lactatie en amfetaminegebruik.

Bijwerkingen: voornamelijk lichte stoornissen van het centrale zenuwstelsel (bij 3-7% van de patiënten) zoals slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn en concentratiestoornissen. Hierdoor kan de rijvaardigheid nadelig worden beïnvloed. Soms ook: anorexie, nausea en huiduitslag. Ernstige bijwerkingen zoals hypotensie, depressie, urineretentie en psychose worden zelden gezien. De verschijnselen verdwijnen na het staken van de medicatie.

TROMANTADINE (Virus-Merz®).

Dit is een derivaat van amantadine, en sedert 1973 in de handel. Het wordt niet zoals amantadine, gebruikt tegen influenza maar lokaal toegepast bij huidaanandoeningen veroorzaakt door herpes-simplexvirus. De werkzaamheid bij deze infectie is echter niet voldoende aangetoond.

Toediening: in zalf; zo spoedig mogelijk op beginnende laesies tot tien dagen na de genezing.

Contraïndicaties: zwangerschap, zolang hierover geen nadere gegevens bekend zijn.

Bijwerkingen: kans op sensibilisatie en ontwikkeling van allergisch contacteczeem.

IDOXURIDINE (Herplex liquifilm®, Idoxuridine FNA, IDU, Iduridin®).

Idoxuridine is het oudste antivirale chemotherapeuticum, behorende tot de groep van de nucleoside-analoga, en is in de handel sinds 1962. Het is werkzaam tegen alle DNA-virussen maar wordt alleen nog gebruikt voor behandeling van mucocutane Herpesvirus-laesies van de cornea, in het bijzonder die welke worden veroorzaakt door herpes-simplexvirus. Als nadeel geldt dat het de genezing van diepliggende en ulcererende laesies kan vertragen. Men dient er verder op bedacht te zijn dat veelvuldige toepassing beschadiging kan geven van het cornea-epitheel. (Zie Bijwerkingen).

Desondanks blijft idoxuridine bruik-

baar tegen oppervlakkige herpes-simplex keratitis. Andere, soms meer werkzame middelen zoals trifluridine en vidarabine blijven dan achter de hand voor gebruik bij ernstiger laesies en voor het geval dat zich resistentie ontwikkelt. Herpes-simplexvirus wordt namelijk gemakkelijk resistent tegen idoxuridine, maar blijft dan wel gevoelig voor de andere middelen.

Werking: competitieve remming van de thymidine-incorporatie in DNA en bijgevolg remming van de DNA-synthese, waardoor de vermenigvuldiging van het herpesvirus wordt verhinderd.

Toediening: in oogdruppels en oogzalf, zo spoedig mogelijk na het uitbreken van de verschijnselen tot 3 à 7 dagen nadat genezing is opgetreden.

Contraïndicaties: zwangerschap, lactatie (relatief, afhankelijk van de ernst van de aandoening omdat bij dieren een teratogene werking is gevonden. Verder: diepe en/of ulcererende herpeslaesies van het oog. Door zijn hoge toxiciteit is idoxuridine niet geschikt voor orale of parenterale toediening.

Bijwerkingen: bij langdurige toepassing kunnen cornea-afwijkingen optreden zoals keratitis punctata, subepitheliaal en intra-epitheliaal oedeem en troebeling van het hoornvlies; verder ontwikkeling van een allergisch contacteczeem.

TRIFLURIDINE (trifluorthymidine, TFT®, F3T).

Deze stof lijkt in werking en bijwerkingen veel op idoxuridine. Het is echter veel beter in water oplosbaar en wordt in ongeveer tienmaal hogere concentraties gebruikt. Mede hierdoor is het tegen herpetische keratitis werkzamer dan idoxuridine en vidarabine (zie verder). Dit geldt vooral voor diepe en ulcererende laesies, waarin het veel beter doordringt. Er zijn verder aanwijzingen dat de combinatie van trifluridine en interferon nog betere resultaten geeft dan trifluridine alleen. Kruisresistentie met idoxuridine en vidarabine is niet waargenomen. Het is sinds 1975 in de handel, uitsluitend in toepassingsvormen voor het oog.

Werking: ongeveer dezelfde als van idoxuridine.

Toediening: in oogdruppels en oogzalf tot zeven dagen na re-epithelisatie.

Stoppen indien binnen zeven dagen geen genezing of binnen 14 dagen geen re-epithelisatie is te zien. In ieder geval niet langer toepassen dan 21 dagen.

Contraïndicaties: zwangerschap, lactatie (relatief, afhankelijk van de ernst van de aandoening), omdat er geen gegevens zijn over een eventueel schadelijk effect tijdens deze periode. *Bijwerkingen:* ontwikkeling van allergisch contacteczeem en keratitis punctata worden af en toe waargenomen.

CYTARABINE (Alexan®, Ara-C, Cytosar®, Cytosine-arabinoside).

Cytarabine is sinds 1969 in de handel, voornamelijk als cytostaticum ter behandeling van acute leukemieën.

De stof heeft een sterke, doch specifieke werkzaamheid tegen herpesvirussen. Wegens de snelle afbraak in het lichaam werd cytarabine veelal toegevend door middel van langdurige infusie, maar gezien de hoge toxiciteit (o.a. beenmergremming, leverfunctiestoornissen) moet een dergelijke toepassing worden ontraden.

Proefnemingen met toediening op deze wijze bij patiënten met gegeneraliseerde herpes-simplex- en varicella-zosterinfecties bleken althans meer kwaad te doen dan goed.

Tijdens de zwangerschap is cytarabine absoluut gecontraïndiceerd.

VIDARABINE (Adenine-arabinoside, Ara-A)*.

Vidarabine remt de DNA-synthese van Herpes- en pokkenvirussen sterker dan die van de gastheercellen en is mede daardoor veel minder toxisch dan cytarabine. Een nadeel is echter dat de oplosbaarheid in water nog geringer is dan die van idoxuridine, waardoor de lokale werkzaamheid beperkt is. Het beter oplosbare vidarabine monofosfaat (Ara-AMP) wordt verderop besproken. Lokaal toegepast heeft vidarabine geen effect op herpes labialis en herpes genitalis.

Over het effect bij herpetische keratitis lopen de meningen uiteen. Er doet zich geen kruisresistentie voor met idoxuridine en trifluridine.

Vidarabine is echter evenals idoxuridine niet geschikt voor diepe laesies. Wel stoort het de genezing van de cornea minder dan deze laatste.

Vidarabine is, intraveneus toegediend,

* Nog niet in Nederland in de handel, wel op aanvraag verkrijgbaar

een aanwinst gebleken voor de behandeling van herpes-simplex-encefalitis. De hoge letaliteit van deze ziekte wordt verminderd mits het middel wordt gegeven voordat zich duidelijke bewustzijnsstoornissen voordoen. Een duidelijke en snelle identificatie van het herpes-simplexvirus als verwekker is echter vereist, zo nodig met behulp van hersenbiopsie. Dit vanwege de bijverschijnselen door toxiciteit en het grote vloeistofvolume dat door de geringe oplosbaarheid moet worden toegediend.

Ook bij andere gedissemineerde infecties door herpes-simplex- en varicella-zostervirus, met name bij neonatale herpes-simplex-infecties is vidarabine werkzaam gebleken. Verder zijn er aanwijzingen dat de gecombineerde toediening van vidarabine en interferon kan leiden tot verbetering bij chronische hepatitis B.

Werking: blokkering van het enzym DNA-polymerase waardoor de DNA-synthese wordt geremd.

Toediening: in oogzalf bij oppervlakkige ooginfecties veroorzaakt door herpes-simplexvirus. Aangezien de intraveneuze toediening van vidarabine een specialistische behandeling is en plaatsvindt in het ziekenhuis zal op bijzonderheden daarvan hier niet worden ingegaan.

Contraindicaties: zwangerschap (relatief, afhankelijk van de ernst van de aandoening), lactatie.

Bijwerkingen. Bij lokale toepassing in het oog voorbijgaande prikkeling en verstopping van de traanpuntjes. Bij intraveneuze toediening zijn waargenomen: myalgie, anorexie, misselijkheid en braken, bloedafwijkingen (o.a. remming van de beenmergfunctie) en voorbijgaande neurotoxische reacties.

VIDARABINE-MONOFOSFAAT (Ara-AMP)*. is beter oplosbaar en schijnt even werkzaam te zijn als vidarabine. Het middel lijkt bovendien minder toxisch en wordt minder snel afgebroken. Intraveneuze toediening van Ara-AMP is beproefd bij patiënten met gegeneraliseerde herpes-simplex- en varicella-zosterinfecties en bij kinderen met herpes-simplex-encefalitis. Ara-AMP in zalf (10%) heeft geen effect op herpes labialis.

* Nog niet in Nederland in de handel, wel op aanvraag verkrijgbaar

OVERIGE NIET ALGEMEEN TOEGEPASTE MIDDELEN EN METHODEN

Metisazon (Marboran) is één van de oudste middelen ter profylaxe van pokken en ter behandeling van complicaties van pokkenvaccinatie.

Nu pokken is uitgeroeid en pokkenvaccinatie in Nederland is afgeschaft, vindt metisazon hier geen toepassing meer.

Ribavirine heeft van alle antivirale middelen in vitro het breedste werkingsspectrum, maar de bruikbaarheid in de praktijk is tegengevallen. In zijn werking tegen influenza A is het veruit de mindere van amantadine. Er zijn aanwijzingen dat ribavirine bruikbaar zou kunnen zijn tegen arenavirusinfecties, waaronder Lassa-koorts. Bijwerkingen, voorzover bekend, zijn: leverfunctiestoornissen, teratogeniteit en vermoedelijk ook beenmergdepressie.

Rimantadine is een derivaat van amantadine. Het lijkt in werking en bijwerkingen op deze laatste, maar is minder grondig onderzocht. Het wordt veel in de Sovjet-Unie gebruikt.

Overige. Van een aantal antivirale middelen: lysozyme, moroxydine, isoprinosine (welk laatste zowel tot de virus-chemotherapeutica als tot de immuunmodulerende stoffen wordt gerekend) en xenazoïnezuur is de werkzaamheid (nog) niet duidelijk aangetoond.

Een vroeger veelvuldig toegepaste behandelingsmethode van mucocutane herpesviruslaesies, vooral herpes genitalis, is de zogenaamde *fyto-dynamische inactivering*. Deze behandeling bestaat uit de toediening van een stof (o.a. proflavine) en bestraling. Omdat hierdoor het virus-DNA chemisch wordt beïnvloed, rekent men deze methode eveneens tot de virus-chemotherapie.

Goede klinische proefnemingen hebben de werkelijke waarde ervan twijfelachtig gemaakt. Verder is waargenomen dat op deze wijze geïnactiveerd herpes-simplexvirus zijn transformerende vermogen vaak behoudt waardoor de potentieel oncogene eigenschappen tot uiting kunnen komen. Deze behandelingswijze dient dan ook onverwijld te worden afgeschaft.

TOEKOMSTIGE MIDDELEN

Een aantal middelen is reeds klinisch beproefd en kan in de nabije toekomst beschikbaar komen.

Aciclovir en *broomvinyldeoxy-uridine* (BVDU), beide (nog) niet in de handel, vormen het begin van een nieuwe generatie van nucleoside-analoga. Zij werken, meer dan alle voorafgaande middelen, verwachtingen voor een nieuw tijdperk in de antivirale therapie. Zoals bij veel nucleoside-analoga is alleen de gefosforyleerde vorm actief. Deze beide stoffen ontleen hun relatief hoge specificiteit aan het verschijnsel dat zij selectief door een viraal enzym (dus in de geïnfecteerde cellen) worden gefosforyleerd en daarna de virale DNA-polymerase veel sterker remmen dan de cellulaire. Dit resulteert in - voor antivirale middelen - ongekend hoge therapeutische indices.

Beide middelen zijn met succes toegepast tegen mucocutane en gedissemiëerde herpes-simplex- en varicella-zosterinfecties. De toxiciteit bleek daarbij gering.

Verder staan nog verschillende andere middelen van deze zogenaamde derde generatie op stapel. Niettemin worden de hooggestemde verwachtingen enigszins getemperd door de waarneming dat zich (in experimentele omstandigheden) bij sommige stammen van herpes-simplex- en varicella-zostervirus resistentie ontwikkelt tegen aciclovir. Meestal zijn deze stammen dan wel minder (neuro-)virulent.

Ethyldeoxyuridine (EDU) is eveneens een nucleoside-analoga en is in Duitsland reeds in de handel voor lokale toepassing tegen herpes labialis en herpes genitalis.

Door zijn goede oplosbaarheid is het volgens sommigen bovendien bruikbaar tegen diepe herpetische keratitis. Bij het herpes-simplexvirus kan gemakkelijk resistentie ontstaan.

2-Deoxyglucose is een suikeranalogon waarvan de werking waarschijnlijk berust op remming van de inbouw van suikerresten in virale glycoproteïnen. Er zijn aanwijzingen dat het werkzaam is tegen herpes genitalis maar het lijkt niet vrij van enige toxiciteit.

Fosfonoazijnzuur (PAA) en *fosfonomierenzuur* (PFA of *foscarnet*); deze twee

verrassend eenvoudige verbindingen zijn pyrofosfaatanaloga en remmen specifiek het DNA-polymerase van Herpesvirussen, vooral van het herpes-simplexvirus.

Beide zijn ongeschikt voor parenterale toepassing, maar veelbelovend gebleken voor lokaal gebruik bij huidlaesies door herpes-simplexvirus. Eerstgenoemde is doorgaans het meest effectief, maar veroorzaakt - in tegenstelling tot de laatste - snel dermatitis.

Adequaat uitgevoerde onderzoeken met fosfonomierenzuur in zalf (3%) gaven bij patiënten met recidiverende herpes labialis een positief resultaat wanneer het bij de eerste verschijnselen was toegediend.

Een nadeel is dat ook deze middelen gemakkelijk aanleiding geven tot de ontwikkeling van resistentie van het herpes-simplexvirus.

PLAATS VAN ANTIVIRALE CHEMOTHERAPIE

Ondanks tientallen jaren van intensief speurwerk naar antivirale middelen zijn er nog maar enkele beschikbaar, waarvan de waarde bij menselijke virusinfecties vaststaat. Bovendien bestrijken deze slechts een klein gedeelte van de menselijke virussen, te weten influenzavirus type A en enkele Herpesvirussen. Het ziet er niet naar uit dat daarin de eerstkomende jaren verandering zal komen. Wel is te verwachten, dat nieuwe en doeltreffender middelen, waarvan enkele uit de zogenaamde derde generatie, op de markt zullen verschijnen, waardoor met de preventie en therapie van Herpesvirusaandoeningen een grote stap vooruit zal worden gezet. De antivirale therapie van infecties met Herpesvirussen bereikt echter niet de latente infectie in de paravertebrale gangliën; recidieven kunnen daardoor niet worden voorkómen.

In het algemeen gesproken zal bij de bestrijding van virusinfecties het zwaartepunt blijven liggen op de preventie, onder andere door vaccinatie en door het zoveel mogelijk intact laten van het eigen afweersysteem. Therapie en profylaxe met behulp van antivirale middelen moeten beperkt blijven tot die gevallen waarin bovengenoemde preventie onuitvoerbaar is, heeft gefaald (o.a. het vermijden of

verwijderen van infectiebronnen) of waarin de risico's door de virusziekte ernstiger zijn dan de te verwachten bijwerkingen van het middel. Dergelijke situaties komen veel voor en zullen steeds vaker gaan optreden. Een oorzaak is onder andere de toename van het aantal mensen bij wie de immunologische afweer door therapeuti-

sche maatregelen (b.v. bij transplantaties) wordt verzwakt of zelfs volledig wordt vernietigd. Verder is er een groter aantal mensen bij wie de kans op een virusinfectie of op de complicaties daarvan is verhoogd.

Literatuur op aanvraag verkrijgbaar

OVERZICHT VAN DE IN NEDERLAND MEEST TOEGEPASTE ANTIVIRALE CHEMOTHERAPEUTICA						
stof	preparaat	virus	toedieningsvorm	dosering	resultaat	waargenomen virusresistentie
amantadine	Symmetrel®	influenza A	caps. : 100 mg siroop : 10 mg/ml	volw.: 2 x daags 1 caps. kind.: < 9 jaar 4-8 mg/kg/dag	+	-
idoxuridine	Herplex Liquifilm®	herpes-simplex varicella-zoster	oogdrupp.: 1 mg/ml	oogdrupp.: overdag 1 drupp./uur 's nachts 1 drupp./2 uur	+	+
	Iduridin® Idoxuridine FNA		oogdrupp.: 1 mg/ml oogzalf : 2 mg/g	oogzalf : 4 à 5 x daags of overdag druppels en 's nachts zalf		
trifluridine	TFT-Ophthiole®	herpes-simplex	oogdrupp.: 10 mg/ml	oogdrupp.: overdag 1-2 drupp./2 uur 's nachts 1-2 drupp./4 uur	+	-
	TFT-Oogzalf®		oogzalf : 20 mg/g	oogzalf : 4 à 5 x daags of overdag druppels en 's nachts zalf		
tromantadine	Viru-Merz®	herpes-simplex	zalf : 10 mg/g	3 x daags	?	-
vidarabine		herpes-simplex	oogzalf : 30 mg/g*	5 x daags/4 uur	+	?

* Op aanvraag verkrijgbaar

Gebu®5'81

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam

Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk
Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht
Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Duker, J.H. de Haan, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen
Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne