

# GENEESMIDDELENBULLETTIN

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

Jaargang 15, nr 17

9 december 1981

## INTERFERON\*

### DE HUIDIGE STAND VAN ZAKEN

De laatste tijd besteden de verschillende media veel aandacht aan interferon hetgeen zeker bij patiënten aanleiding heeft gegeven tot vragen. Dit artikel heeft tot doel een overzicht te geven van de huidige stand van zaken waardoor het als basis kan dienen om deze vragen te beantwoorden. Interferon werd in 1957 ontdekt bij een onderzoek naar virale interferentie, het verschijnsel dat een weefsel tijdens infectie met een virus niet door een ander virus kan worden besmet. Dit bleek te worden veroorzaakt door een stof die door met virus besmette cellen wordt geproduceerd en andere cellen tegen een virusinfectie beschermt. Deze stof, interferon genoemd, bleek bovendien een brede antivirale werkzaamheid te bezitten. Het meeste onderzoek over interferon is verricht met het doel het bij de mens als antiviraal middel te kunnen toepassen.

#### EIGENSCHAPPEN VAN INTERFERON

Omdat de zuivering van interferon uitermate moeilijk is, zijn de eigenschappen pas sinds enkele jaren bekend. Interferon is een eiwit met een molecuulgewicht van ongeveer 20.000. Het bevat circa 160 aminozuren en is meestal *soortspecifiek*, d.w.z. dat het vrijwel alleen werkzaam is bij dezelfde diersoort als die waardoor het is gevormd. Het is niet *virusspecifiek*; dit betekent dat door een bepaald virus geïnduceerd interferon in staat is de vermeerdering van bijna alle virussoorten te remmen. Binnen

één diersoort worden verschillende typen interferon geproduceerd. Zo worden op dit moment bij de mens drie typen onderscheiden:  $\alpha$ -,  $\beta$ - en  $\gamma$ -interferon. Bepalend voor het type is de producerende cel:  $\alpha$ -interferon wordt gevormd door leukocyten en lymfoblasten,  $\beta$ -interferon door fibroblasten en  $\gamma$ -interferon door T-lymfocyten. De tegenwoordig beschikbare methoden om interferon te zuiveren zijn veelal niet erg efficiënt zodat vaak meer dan 90% van de activiteit verloren gaat. Er is echter een nieuwe methode op komst, waarbij gebruik wordt gemaakt van monoclonale antilichamen, gericht tegen interferon. Daardoor kan het eindprodukt in zuiverder vorm en met gering verlies worden geïsoleerd. Onlangs is gebleken dat humane  $\alpha$ - en  $\beta$ -interferonen mengsels zijn van verschillende subtypen die niet alleen in aminozuursamenstelling maar ook in biologische activiteit, zowel in vitro als in vivo, verschillen. Het blijkt dat interferon in zeer lage concentraties:  $10^{-14}$ - $10^{-15}$  mol/l nog actief is. Dit maakt interferon de biologisch meest actieve stof die ooit is beschreven.

#### PRODUKTIE EN WERKING VAN INTERFERON

Onder normale omstandigheden wordt in de cel geen interferon gevormd. Een virusinfectie is een natuurlijke prikkel om interferon te gaan produceren. Daarbij wordt aangenomen dat het virale nucleïnezuur de produktie in gang zet. Verder zijn er zogenaamde niet-virale interferoninductoren. De be-

kendste daarvan is poly I-C, een synthetisch dubbelstrengs-RNA. Interferoninductoren zijn uiteraard interessant als potentieel geneesmiddel maar worden nog niet toegepast omdat zij toxisch kunnen zijn. Bovendien wordt de interferonproductie geringer als de inductor meermalen wordt gegeven.

#### *Direct effect op de virusreproductie*

Het is niet precies bekend hoe de antivirale werking van interferon tot stand komt. In elk geval inactiveren interferon niet rechtstreeks het virus maar is de werking gericht op het celmetabolisme waarvan alle virussen voor hun reproductie afhankelijk zijn. Volgens de thans geldende theorie gaat interferon een interactie aan met een specifieke interferonreceptor op de celmembraan hetgeen aanleiding geeft tot een prikkel naar de celkern. Daarbij wordt een aantal enzymen geïnduceerd zoals oligo(A)synthetase en proteïnekinase. Deze enzymen blokkeren de virale eiwitsynthese en daardoor de vermeerdering van het virus.

#### *Andere effecten van interferon*

Behalve de genoemde remming van de virusreproductie zijn er eigenschappen die op nog andere wijze kunnen bijdragen tot de antivirale werking van interferon. Interferon remt bijvoorbeeld de celdeling en de synthese van DNA, RNA en eiwit; bovendien moduleert het zijn eigen productie. In cellen voorbehandeld met weinig interferon wordt na inductie extra interferon geproduceerd; worden cellen voorbehandeld met hoge concentraties interferon dan wordt de interferonproductie juist geblokkeerd. Verder activeert interferon macrofagen. Bovendien zouden 'natural killer'-cellen door interferon worden geactiveerd (dit zijn cellen die van belang zijn voor de specifieke afweer tegen virussen en tumoren).

Interferon heeft ook effect op de specifieke immunologische afweer; daarbij moduleert het de antilichaamproductie en beïnvloedt het ook de cellulaire immuniteit. Behalve door een direct antiviraal effect kan de werking van interferon in het lichaam dus ook worden verklaard door interactie tussen deze stof en afweermechanismen.

#### *Effect bij tumoren*

Interferon heeft ook wel effect op tumoren bij proefdieren, zelfs bij tumoren zonder virale etiologie. Het effect kan worden verklaard door remming

van de celdeling die interferon in deze tumoren bewerkstelligt of door de activering van afweermechanismen, gericht tegen de tumor.

#### DE BIOLOGISCHE BETEKENIS VAN INTERFERON BIJ VIRUSINFECTIES

Virusinfecties behoren tot de belangrijkste oorzaken van ziekte bij de mens. Ondanks het feit dat virussen in aanleg veel invasiever zijn dan andere micro-organismen verlopen de meeste virusinfecties onopgemerkt en 'selflimiting'. De meeste virusinfecties zijn bovendien al over hun hoogtepunt heen voordat er sprake kan zijn van specifieke immunologische afweer. Men mag dus aannemen dat het lichaam over een efficiënt afweermechanisme beschikt. Er zijn allerlei aanwijzingen dat interferon hierbij van grote betekenis is. Zo kon bij experimenteel opgewekte virusinfecties worden aangetoond dat de na enkele dagen optredende afname van de virusuitscheiding duidelijk samenhangt met de productie van interferon. Verder heeft het gebruik van antiserum gericht tegen interferon ons veel geleerd over de biologische betekenis van het interferonsysteem bij de afweer tegen virusinfecties. Door inspuiting van dergelijke antisera kunnen in het algemeen goedaardige infecties veel ernstiger verlopen en zelfs dodelijk worden.

Interferon lijkt dus van beslissende betekenis in de vroege afweer tegen virusinfecties: het remt de virusproductie af totdat de immunoreactie is geactiveerd. Onlangs is gebleken dat interferon zelfs deze immunafweer bespoedigt of versterkt. Veel informatie over de fysiologische betekenis van het interferonsysteem is ook gekomen uit experimenten waarbij in proefdieren, meestal muizen, het effect van exogeen interferon op acute virusinfecties wordt bestudeerd. Dit effect is het meest uitgesproken wanneer met de behandeling voor, tijdens of vlak na de besmetting wordt begonnen.

Als reeds symptomen zijn opgetreden heeft de toediening van interferon bij acute virusinfecties weinig zin. Dit is begrijpelijk omdat tijdens de infectie in de infectiehaard interferon wordt gemaakt, vaak in heel hoge concentraties. Wil men daaraan van

buitenaf iets toevoegen dan moeten dit wel gigantisch grote hoeveelheden zijn. Zelfs dan is onzeker of dit ex-

tra interferon iets bijdraagt tot de bescherming door het endogene interferon.

#### BEREIDING VAN MENSELIJK INTERFERON

Interferon is soortspecifiek en moet daarom, voor toepassing bij de mens, in menselijke cellen of althans met behulp van menselijk genetisch materiaal, worden gemaakt. Het produceren van interferon in kweken van menselijke cellen is een moeizaam en kostbaar proces.

Tot nu toe is  $\alpha$ -interferon het meest toegepast; de gebruikelijke manier om dit interferon te maken is door inductie met Sendai-virus in 'buffy coats' (de witte cel fractie die uit transfusiebloed kan worden verkregen). Doordat de hoeveelheid transfusiebloed beperkt is, is deze produktiemogelijkheid begrensd. Een andere bron van  $\alpha$ -interferon zijn lymfoblasten; dit zijn cellen die zijn getransformeerd (in dit geval door Epstein-Barr-virus) en die in principe onbeperkt kunnen worden voortgekweekt. Het Epstein-Barr-virus is echter een potentieel oncogeen virus en extra voorzichtigheid is geboden, aangezien produkten bereid uit deze soort cellen immers geen Epstein-Barr-virus-DNA mogen bevatten. Door rigoureuze controle op de zuiveringsmethoden kan echter nu  $\alpha$ -interferon worden verkregen dat vrij is van Epstein-Barr-virus zodat dit bij de mens kan worden toegepast.

$\beta$ -Interferon wordt geproduceerd uit menselijke diploïde fibroblasten door deze te induceren met poly I-C.  $\beta$ -Interferon is minder stabiel en moeilijker hanteerbaar dan  $\alpha$ -interferon. Intramusculair toegediend verschijnt het nauwelijks in het perifere bloed. Het wordt of slecht uit de spier geresorbeerd of lokaal afgebroken. In vivo is  $\beta$ -interferon duidelijk veel minder actief dan  $\alpha$ -interferon.

Het laatst ontdekte menselijke interferon is het  $\gamma$ -interferon. Dit wordt verkregen door T-lymfocyten te behandelen met lectinen (plantaardige eiwitten die zich aan celoppervlakken kunnen hechten en daardoor o.a. lymfocyten transformeren), of door ze in contact te brengen met antigenen waarvoor ze zijn gesensibiliseerd. Het was al jaren bekend dat T-lymfocyten na een dergelijke behandeling interferon produceren, maar het is pas sinds kort duidelijk dat dit een nieuw type interferon is. Dit zou de vermeerdering van kankercellen krachtiger remmen dan  $\alpha$ - of  $\beta$ -interferon en ook een veel grotere invloed hebben op het immuunsysteem. Bovendien versterkt het de werking van  $\alpha$ - en  $\beta$ -interferon. De verwachtingen over de toepasbaarheid van  $\gamma$ -interferon zijn nogal hoog gespannen en er wordt dan ook zeer hard gewerkt om dit op grote schaal te vervaardigen en klinisch te beproeven.

Interferon was de voor de hand liggende kandidaat om met de nieuwe recombinant-DNA-techniek te worden geproduceerd.\* Een aantal laboratoria is op het ogenblik in staat  $\alpha$ - en  $\beta$ -interferonen uit bacteriën te produceren waarbij bovendien een veel grotere opbrengst tegen een veel lagere prijs mogelijk is. De eerste resultaten zijn zeer hoopgevend. Zowel bij proefdieren als tijdens de eerste onderzoeken bij de mens blijkt het effect, althans van het onderzochte subtype van  $\alpha$ -interferon, overeen te komen met dat van het natuurlijke interferon. Elke interferonproducerende bacterie kan echter maar één subtype vervaardigen; terwijl de natuurlijke interferonen mengsels zijn van verschillende subtypen. Zoals eerder is gezegd, is de werking van de subtypen niet gelijk; wellicht is het ene subtype geschikter voor klinische toepassing dan het andere.

Van groot belang is tenslotte dat men er in de Verenigde Staten in is geslaagd ook  $\gamma$ -interferon op deze wijze te bereiden.

\* Met deze techniek wordt in micro-organismen menselijk erfelijk materiaal ingebouwd zodat deze menselijke eiwitten kunnen produceren

#### RESULTATEN BIJ DE MENS

Door de geringe beschikbaarheid van interferon zijn adequaat uitgevoerde onderzoeken schaars. Daarbij komt dat essentiële kennis over dosering, toedieningsfrequentie en juiste manier van toedienen ontbreekt.

Als antiviraal middel heeft interferon in 'dubbelblinde' onderzoeken positieve resultaten gegeven, zij het dan in hoofdzaak als preventief middel en bij beginnende infecties. Zo is beschreven dat bij herpes zoster-patiënten, indien binnen 24 uur na begin van de huidrupties met de interferonbehandeling wordt begonnen, de ontwikkeling van laesies in het primair aangetaste dermatoom tot stilstand komt en de kans op complicaties (o.a. encefalitis) significant vermindert. Ook is interferon toegepast bij niertransplantatie-patiënten. Zoals bekend hebben transplantatie-patiënten als gevolg van immuunsuppressie een hoge vatbaarheid voor virusinfecties. Aangetoond werd dat de uitscheiding van virus significant was verminderd. Verder werd vastgesteld dat interferon in staat is, een ernstige vorm van herpesreactivering, die optreedt na operatie aan

de nervus trigeminus, te voorkomen. Bij acute, reeds manifeste infecties kan van interferontoediening weinig worden verwacht. De acute herpkeratitis vormt hierop een uitzondering, althans wanneer de behandeling wordt gecombineerd met trifluothymidine-oogdruppels. Wel is het mogelijk dat chronische infecties worden beïnvloed. Uit Amerika komen berichten over de gunstige effecten van interferon bij chronische dragers van hepatitis B-virus, vooral wanneer interferon wordt gecombineerd met het antivirale chemotherapeuticum vidarabine. Verder is het theoretisch mogelijk dat interferon effect heeft bij chronische ziekten die in verband worden gebracht met virussen.

In hoeverre interferon van nut is bij kanker van de mens is onduidelijk. De eerste serieuze studie hierover is een Zweeds onderzoek bij patiënten met osteosaroom. Daarbij is gebleken dat patiënten, behandeld met interferon, significant langer vrij van metastasen bleven dan retrospectieve controles van hetzelfde ziekenhuis en dan patiënten die elders in Zweden met cytostatica werden behandeld. Men kan echter ernstige kritiek hebben op dit onderzoek waarbij geen aselechte

verdeling plaatsvond van de patiënten over de behandelings- en de controle-groep. Dit Zweedse onderzoek is wel aanleiding geweest, het effect van interferon bij andere menselijke tumoren te onderzoeken.

Interferon is onder meer toegepast bij patiënten met melanoma, Hodgkin's lymfoma, leukemieën, borst- en longkanker. De resultaten van de verschillende onderzoeken lopen nogal uiteen en conclusies zijn moeilijk te trekken. Wel kan reeds nu worden vastgesteld dat interferon niet een wondermiddel tegen kanker is zoals bepaalde publiciteitsmedia hebben gesuggereerd. Ook hier zijn optimale doseringen, frequentie en duur van de behandeling, alsmede het effect van de verschillende subtypen interferon nog niet bekend. Een cruciale vraag is natuurlijk of interferon efficiënter is of op zijn minst even goed is als andere beschikbare therapieën. Het antwoord op deze vraag zal pas over jaren kunnen worden gegeven.

Een afzonderlijke vermelding verdient het juveniele larynxpapilloma. Deze tumor die mogelijk een virale genese heeft is in principe goedaardig maar door de lokalisatie vaak fataal. Tijdens de toediening van interferon zijn bij de behandelde kinderen vaak aanzienlijke verbeteringen geconstateerd. De behandeling moet dikwijls lange tijd worden voortgezet, omdat na staken frequent recidieven optreden.

#### BIJWERKINGEN

De meest gemelde bijwerkingen van interferon zijn koorts en leukopenie, beide optredend enige uren na de toediening. Verder zijn beschreven malaise, hoofdpijn, haaruitval, artritis, alsmede pijn en ontstekingsreacties op de injectieplaats. Deze bijwerkingen zijn, zij het in mindere mate, eveneens aanwezig bij gezuiverde

preparaten. Het is dus aannemelijk dat ze worden veroorzaakt door interferon zelf en niet door onzuiverheden. Ook bij de door bacteriën geproduceerde subtypen worden deze bijwerkingen gemeld. Overigens zijn de bijwerkingen meestal niet zo ernstig dat de behandeling moet worden gestaakt; de meeste verdwijnen na twee of meer injecties.

#### DE BESCHIKBAARHEID VAN INTERFERON IN NEDERLAND

Tot nu toe is interferon, afkomstig uit het buitenland, in Nederland op beperkte schaal beschikbaar geweest. Op dit moment is in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis in Amsterdam de produktie van  $\alpha$ -interferon uit buffy coats in ontwikkeling. Dit interferon zal echter pas in 1982 beschikbaar komen en is in eerste instantie bestemd voor de behandeling van het juveniele larynxpapilloma en voor een klein aantal klinische onderzoeken. In verband hiermee heeft de Ziekenfondsraad besloten tot aankoop van buitenlands interferon bij het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Finse Rode Kruis. Aanvragen voor dit interferon dienen via de medisch adviseur van het ziekenfonds c.q. van de verzekeringsmaatschappij te worden gericht aan de Ziekenfondsraad. Een indicatiecommissie zal de Ziekenfondsraad adviseren over het beschikbaar stellen in individuele gevallen.

#### SAMENVATTING

Interferon is nog steeds een schaars produkt. Als antiviraal middel lijkt de toepassing beperkt te blijven tot de preventie van infecties. Het effect bij tumoren is, met uitzondering van het juveniele larynxpapilloma, nog onduidelijk.

#### Geneesmiddelenbulletin

##### Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam  
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam  
Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede  
Dr J. Lubsen, Rotterdam  
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam  
Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht  
Dr P. Siderius, Leidschendam  
Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam  
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

**Redactiestaf/-secretariaat:** J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne