

## OVER DE MOGELIJKHEDEN TOT BESTRIJDING VAN HERPES-INFECTIES MET ANTIVIRALE MIDDELEN

Trefwoorden: Pathologie - Farmacologie - Immunologie - Virologie - Herpes.

### Inleiding

Geruime tijd geleden, om precies te zijn in 1975, is in het Tijdschrift een serie van drie referaten verschenen over de etiologische en pathologische aspecten van herpes en aften (Ned Tijdschr Tandheelkd 82:259,394 en 432,1975). Dit geschiedde naar aanleiding van een reeks verhandelingen in de J Am Dent Assoc van oktober 1973, ter gelegenheid van het 25-jarig bestaan van het National Institute of Dental Research. Daaruit kon men opmaken dat in de voorgaande decennia opzienbarende vorderingen waren gemaakt op het gebied van de virologie en de immunologie. Desondanks moest aan het slot van de serie artikelen worden vastgesteld dat ondanks een welhaast explosieve toename van kennis nog altijd geen specifieke bestrijdingsmiddelen tegen de verschillende virusinfecties van het mondslijmvlies waren gevonden. Wél bestond ook toen al een causale behandeling van mucocutane herpes simplexinfecties van de cornea en wel door de applicatie van idoxuridine, dat de synthese van DNA blokkeert en zodoende de vermenigvuldiging van *Herpesvirus hominis* verhindert. Maar – zo werd er bij vermeld – dit middel is alleen toepasbaar voor uitwendig gebruik, nl. als huidzalf, oogzalf en oogdruppels. Daarmee was men dus voor de bestrijding van herpes-infecties van het mondslijmvlies nog niet veel verder.

Het speurwerk is echter niet stil blijven staan en na ongeveer acht jaar is er reden, zich af te vragen, of de onvermijdelijk groeiende kennis ook heeft geleid tot een verruiming van de therapeutische mogelijkheden. Het toeval wil dat op die vraag antwoord wordt gegeven in de tweewekelijkse periodiek van het Ministerie van Volks-

gezondheid en Milieuhygiëne: Geneesmiddelenbulletin, jaargang 15, nr 11, van 5 augustus 1981. Dit nummer is gewijd aan de chemotherapie van virusinfecties en het is van de hand van Dr. A. J. Scheffer, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactie-commissie van het Geneesmiddelenbulletin.

### Thans nog geen opzienbarende resultaten

Bij kennisneming van het belangwekkende overzicht wordt niet de indruk gewekt dat de therapeutische mogelijkheden in die acht jaren zo zijn toegenomen als men op grond van de eerder genoemde Amerikaanse verhandelingen wellicht had vermoed. Veel eerder in het volgens Scheffer zo, dat de specifieke therapie van virusinfecties op theoretische gronden veel moeilijker zal zijn te verwezenlijken dan die van bijvoorbeeld vele bacteriële infecties. De (chemo)therapie van virusinfecties staat dan ook nog in de kinderschoenen; zij is in vele opzichten te vergelijken met de antibacteriële behandeling van de jaren veertig. Niettemin koestert men ten aanzien van de resultaten van wetenschappelijk speurwerk hoge verwachtingen en het laat zich aanzien dat met de komst van nieuwe middelen een nieuw tijdperk in de herpes-virusbestrijding zal worden ingeluid. Maar eerst worden enkele meer algemene zaken behandeld.

### Verskillende aspecten van het onderzoek

Bij het onderzoek naar antivirale middelen zijn in hoofdzaak drie aspecten te onderscheiden:

1. chemotherapie;
2. beïnvloeding van de immuniteit;
3. interferon en interferoninductie.

### Samenvatting:

Deze bijdrage is een redactionele bewerking van de inhoud van het Geneesmiddelenbulletin (jaargang 15, nr. 11, 5 augustus 1981), een uitgave van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, dat dit keer gewijd is aan de chemotherapie van virusinfecties.

Besproken worden in Nederland beschikbare antivirale middelen, hun werking, de wijze van toediening, bijwerkingen en contra-indicaties.

Tenslotte wordt nog aandacht besteed aan een aantal middelen die in de nabije toekomst beschikbaar kunnen komen.

Het onder 2. genoemde aspect heeft betrekking op uiteenlopende middelen, zoals isoprinosine, levamisol (dat wel tegen aften is aanbevolen: zie o.a. Exc. odontol. Sectie VII, nr. 1155, febr. 1979) en specifiek immunoglobuline. De ontwikkelingen op dit gebied zijn volgens de auteur tot nu toe niet veelbelovend en de vermelde resultaten spreken elkaar tegen.

Anders liggen de zaken bij het onder 3. genoemde interferon: een in 1957 door Isaacs en Lindenmann ontdekte glycoproteïne, die in de cellen (leukocyten, milt) als afweerstof tegen binnendringend virus wordt geproduceerd en die de replicatie van een groot aantal DNA- en RNA-virussen in dierlijke cellen remt. Na aanvankelijk hooggestemde verwachtingen van deze stof als geneesmiddel tegen virusinfectie en na teleurstellende klinische ervaringen is toch de belangstelling weer toegenomen, ook al door de waarneming dat bij dieren interferon een gunstige invloed kan hebben op de ontwikkeling van sommige tumoren (Gresser, 1977, geciteerd door Van der Noordaa, Ned Tijdschr Geneesk 124: 1650, 1980).

Echter, hoewel interferon – aldus weer Scheffer – zeker enkele toepassingsmogelijkheden zal blijken te hebben, zal het nog jaren duren voordat de betekenis van interferontoediening onduidelijk zal zijn vastgesteld. Daarbij komt dat de produktie van interferon in steeds sterkere mate achterblijft bij de behoefte: het probleem van de schaarste vraagt dus bovendien om oplossing.



De verhandeling in het Geneesmiddelenbulletin beperkt zich dan ook tot een beknopt overzicht van diverse antivirale chemotherapeutica, voor zover hiermee ervaring is opgedaan.

### Problemen bij het onderzoek

Hoewel men, zoals gezegd, hoge verwachtingen koestert betreffende de uitkomsten van het speurwerk op dit gebied, is men er zich anderzijds van bewust dat nog vele moeilijkheden zullen moeten worden overwonnen. Weliswaar zijn sinds kort enkele stoffen bekend die in proefdiermodellen hoge therapeutische indices hebben getoond, maar daar staat tegenover, dat het onderzoek van de overgrote meerderheid van de vele honderden stoffen met een antivirale werking *in vitro*, niet voorbij het proefdierstadium komt. In de daarop volgende klinische proeven valt opnieuw een groot deel af.

Wanneer men naar de oorzaken van de moeilijkheden zoekt, is het van belang te bedenken dat er zich bij de therapie van virusinfecties twee belangrijke problemen voordoen:

- Het binnendringen en de vermeerdering van virussen verloopt grotendeels via de normale celprocessen. Dit vergt middelen die specifiek aangrijpen op de virusvermeerdering en dus op datgene wat de 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 weer om middelen die ook een vergevorderde aanmaak en verspreiding van een virus tot staan kunnen brengen. Het blijkt nu dat maar zeer weinig stoffen deze eigenschappen kunnen combineren. Zo zijn de meeste te toxisch; andere blijken slechts effect te hebben in een vroeg stadium van de infectie. Laatstgenoemde werken dus eigenlijk alleen profylactisch.

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

### Beschikbare middelen

Het Geneesmiddelenbulletin, waaraan deze gegevens zijn ontleend, bevat voorts een opsomming van de in Nederland beschikbare antivirale middelen, benevens een korte bespreking van de werking, de wijze van toediening, bijwerkingen en contra-indicaties. Uit de aard van de zaak is dit overzicht niet uitsluitend beperkt tot middelen die herpes-infecties tegengaan. Genoemd wordt bijvoorbeeld ook *amantadine* (Symmetrel®), dat sinds 1964 in Nederland in de handel is voor de preventie van influenza A<sub>2</sub>; het is een stof die op het virus aangrijpt kort nadat dit de gastheer is binnengedrongen. Overigens is amantadine tegenwoordig meer bekend als farmakon tegen parkinsonisme dan als antiviraal middel.

Voor het hier gestelde doel echter wordt in het onderstaande slechts in het kort datgene weergegeven, wat betrekking heeft op tegenwoordig beschikbare farmaca, die specifiek werkzaam zijn tegen herpes simplex.

#### 1. *Tromantadine* (Virus-Merz®)

Tromantadine is een derivaat van het hierboven genoemde amantadine; het is sedert 1973 in de handel. Het wordt echter niet tegen influenza gebruikt, maar plaatselijk toegepast bij door herpes simplex-virus veroorzaakte huid-aandoeningen (nl. als zalf; zo spoedig mogelijk op beginnende laesies, tot tien dagen na de genezing). De werkzaamheid is echter onvoldoende aangetoond; bovendien bestaat kans op sensibilisatie en ontwikkeling van allergisch contacteczeem. Tijdens de zwangerschap is het middel gecontra-indiceerd.

#### 2. *Idoxuridine* (Herplex liquifilm®, IDU, Iduridine®)

Dit in de inleiding al genoemde farmakon is reeds sedert 1962 in de handel en is daarmee het oudste antivirale chemotherapeuticum. Het is werkzaam tegen alle DNA-virussen, maar het wordt thans alleen nog toegepast voor de behandeling van mucocutane herpeslaesies van de cornea, speciaal van die, welke worden veroorzaakt door het herpes simplex-virus. De werking berust op remming van de DNA-synthese, waardoor de vermenigvuldiging van het herpesvirus wordt verhinderd. Applicatie geschiedt in de vorm van oogzalf en oogdruppels volgens dezelfde richtlijnen als bij tromantadine werden genoemd. Als nadeel geldt dat idoxuridine de genezing van diepliggende en ulcerende aandoeningen kan vertragen. Ook kan door veelvuldige toepassing beschadiging van het cornea-epitheel ontstaan. Het virus wordt bovendien gemakkelijk resistent tegen idoxuridine, maar in dat geval kan men zijn toevlucht nemen tot alternatieve middelen, zoals genoemd onder de nummers 3 tot 5.

Een contra-indicatie bestaat tijdens de zwangerschap, dit in verband met het feit dat bij dieren een teratogene werking is waargenomen. Alles bijeengenomen is idoxuridine bruikbaar gebleken tegen oppervlakkige herpes simplex-keratitis, maar het is in tamelijk hoge mate toxisch en daardoor ongeschikt voor orale of parenterale toediening.

#### 3. *Trifluridine* (trifluor-thymidine, TFT®, F3 T)

Trifluridine is van jongere datum: het is sedert 1975 in de handel. Dit middel lijkt in werking en bijwerkingen veel op idoxuridine, maar het is veel beter oplosbaar in water, kan in veel hogere concentraties worden toegepast en is mede daardoor tegen herpetische keratitis beter werkzaam dan idoxuridine. Dit geldt vooral voor diepere en ulcererende laesies: het dringt er veel beter in door. Kruisresistentie met idoxuridine en vidarabine (zie onder 4.) is niet waargenomen. Contra-indicatie: zwangerschap en lactatieperio-



de. Ook dit middel kent uitsluitend toepassingsvormen voor het oog.

#### 4. Vidarabine (Adenine-arabinoside, Ara-A)

Dit farmacon is in Nederland nog niet in de handel, maar wel op aanvraag verkrijgbaar. Vidarabine remt de DNA-synthese van herpes- en pokkenvirussen sterker dan die van de gastheercellen. De oplosbaarheid in water is echter nog geringer dan die van idoxuridine, zodat de plaatselijke werkzaamheid beperkt is. Het is als oogzalf slechts geschikt voor de behandeling van oppervlakkige aandoeningen, veroorzaakt door het herpes simplex-virus. Plaatselijke toepassing heeft geen effect op herpes labialis en herpes genitalis.

Vidarabine wordt echter met goed gevolg intraveneus toegediend voor de behandeling van herpes simplex-encefalitis. Er zijn tevens aanwijzingen dat de gecombineerde toediening van vidarabine en interferon kan leiden tot verbetering bij chronische hepatitis B. Contra-indicaties: zwangerschap en lactatieperiode.

#### 5. Vidarabine-monofosfaat (Ara-AMP)

Dit produkt, dat evenals vidarabine nog niet in de handel wordt gebracht, is naar het schijnt even werkzaam als vidarabine, maar beter oplosbaar. Het lijkt bovendien minder toxisch en het wordt minder snel afgebroken. Intraveneuze toediening van Ara-AMP is beproefd bij patiënten met gegeneraliseerde herpes simplex- en varicella-zosterinfecties (zie ook Ned Tijdsch Tandheelkd 82: 397, okt. 1975) en bij kinderen met herpes simplex-encefalitis. Ara-AMP in zalf (10 %) heeft echter geen effect op herpes labialis.

De overige, in het Geneesmiddelenbulletin genoemde, tegen herpes-virus werkzame middelen, behoeven hier niet te worden besproken. Zij zijn ten dele aspecifiek en/of hebben een hoge toxiciteit (cytarabine of Ara-C), van andere is de bruikbaarheid in de praktijk tegengevallen (ribavirine) of is de werkzaamheid (nog) niet duidelijk aangetoond (o.a. lysozyme en isoprinsine).

Afzonderlijk genoemd wordt nog een vroeger veelvuldig toegepaste behandelingsmethode van mucocutane herpesvirus-aandoeningen (vooral herpes genitalis), nl. de zogeheten *fotodynamische 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 viruschemotherapie. Goede klinische experimenten hebben de waarde ervan twijfelachtig gemaakt. Ook is waargenomen dat op deze wijze geïnactiveerd herpes simplex-virus zijn transformerende vermogen vaak behoudt, waardoor potentieel oncogene eigenschappen tot uiting kunnen komen. Deze behandelingswijze wordt dan ook met nadruk afgewezen.

#### Toekomstige middelen

Uit de gegeven opsomming blijkt dat er in acht jaar tijd geen opzienbarende vorderingen zijn gemaakt met het vinden van specifieke antivirale middelen als het erom gaat de hinderlijke verschijnselen van herpes in en om het gebied van de mond te bestrijden. Maar natuurlijk: het onderzoek staat niet stil en men kan dus de vraag stellen hoe het staat met de toekomstverwachtingen. Ook op deze vraag gaat Scheffer in. Hij merkt op dat men met een aantal middelen weliswaar nog in het experimentele stadium verkeert, maar dat klinisch onderzoek inmiddels heeft uitgewezen dat deze in de nabije toekomst beschikbaar kunnen komen. Als zodanig worden genoemd:

##### a. Acyclovir en broomvinyldeoxyuridine (BVDU)

Beide middelen zijn (nog) niet in de handel. Zij vormen het begin van wat wordt genoemd 'een nieuwe generatie van nucleoside-analoga', waarvan alleen de gefosforyleerde vorm actief is. Zij wekken, meer dan alle voorafgaande middelen, verwachtingen voor een nieuw tijdperk in de antivirale therapie.

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 dat zij 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 goed gevolg toegepast tegen mucocutane en gedissemineerde herpes simplex- en varicella-zoster-infecties. De toxiciteit bleek daarbij gering.

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

##### b. Ethyldeoxyuridine (EDU)

Dit farmacon is eveneens een nucleoside-analoga; het is in Duitsland reeds in de handel voor plaatselijke toepassing tegen herpes labialis en herpes genitalis.

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

##### c. 2-Deoxyglucose

Deze stof is een suikeranaloga, waarvan de werking waarschijnlijk berust op remming van de inbouw van suikerresten in virale glycoproteïnen. Er zijn aanwijzingen dat het middel werkzaam is tegen herpes genitalis, maar het lijkt niet vrij van enige toxiciteit.

##### d. Fosfonoazijnzuur (PAA) en fosfonomierenzuur (PFA of foscarnet)

Deze twee verrassend eenvoudige verbindingen zijn pyrofosfaatanaloga en remmen specifiek de DNA-polymerase van herpesvirussen, vooral van het herpes simplex-virus.

Beide zijn ongeschikt voor parenterale toepassing, maar zij zijn veelbelovend gebleken voor plaatselijk gebruik bij huidaandoeningen door herpes simplex-virus. Eerstgenoemde is doorgaans het meest effectief, maar ver-



oorzaakt – in tegenstelling tot laatstgenoemde – snel dermatitis.

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

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

Tot zover deze opsomming, die ten aanzien van de herpesbestrijding hoop geeft voor de toekomst. Wellicht ten overvloede moge hieraan worden toegevoegd dat de genoemde therapeutische werkingen zich niet uitstrekken tot de (chronisch) recidiverende aften, resp. stomatitis aphthosa. Dit is ook niet verwonderlijk, omdat deze aandoening, die dikwijls met herpes wordt verward, niet als het resultaat van een virusinfectie wordt beschouwd (zie ook Ned Tijdschr Tandheelkd 82: 432-435, nov. 1975). Dat men echter ook ten aanzien van het heilzame effect van antivirale farmaca zijn verwachtingen niet te hoog mag spannen, moge blijken uit de slotbeschouwing van het artikel van Scheffer, die hieronder wordt weergegeven.

#### Plaats van antivirale chemotherapie

Ondanks tientallen jaren van intensief speurwerk naar antivirale middelen

zijn er nog maar enkele beschikbaar, waarvan de waarde bij menselijke virusinfectie 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 infecties met 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 (zie Ned Tijdschr Tandheelkd 82: 396, okt. 1975); recidieven kunnen daardoor niet worden voorkomen.

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.

helpen geïnteresseerden, die zich meer in de stof willen verdiepen, snel verder.

De algemene indruk van het boek is goed; daarom is het jammer dat er soms slordig met theoretische beschouwingen en inleidingen is omgesprongen. Bij de verklaring van de chemische binding wordt als voorbeeld van een covalente binding NaCl gekozen, dat praktisch geheel door een ionbinding kan worden weergegeven. Bij de behandeling van het belang van de viscositeit van de grondstoffen, worden in een tabel de viscositeiten van ether, water en glycerol vermeld, die noch in de opgegeven

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

#### Summary:

Title: Possibilities to control herpes infections with the aid of antiviral agents

This contribution is an edited version of the contents of the Drugs Bulletin (volume 15, no. 11, 5th August 1981), a publication of the Ministry of Public Health and Environmental Hygiene, this time devoted to the chemotherapy of virus infections.

It discusses the antiviral agents available in The Netherlands, their mechanism of action, mode of administration, side effects and contraindications. Finally it focuses attention on a number of agents which may become available in the near future.

#### Literatuur:

1. *Redactioneel* (1975): Recente vorderingen in tandheelkundig speurwerk VI, VII, en VIII; herpes en aften. Ned Tijdschr Tandheelkd 82: 259, 394 en 432.
2. *Scheffer, A. J.* (1981): Chemotherapie van virusinfectie. Geneesmiddelenbulletin 15: 11.

Augustus 1981.

V.

#### Boekbesprekingen

C. L. Davidson en J. Arends: *Composieten en fissuurlakken*. De Nederlandse Bibliotheek der Tandheelkunde, deel 9. 117 pag., 72 afb. Stafleu & Tholen B.V., Alphen aan den Rijn/Brussel 1980. Prijs geb. f 63,25; paperback f 33,50.

Deze monografie geeft een goed oriënterend overzicht van hetgeen bekend is over de samenstelling en de toepassing van composieten en fissuurlakken; de literatuurverwijzingen achter ieder hoofdstuk

waarden, noch in hun onderlinge verhoudingen juist zijn.

Bij het onderwerp fissuurlakken is het spijtig dat de storende zuurstofinhibitie vluchtig wordt afgedaan met de raad, het klevende oppervlak te verwijderen met alcohol, in plaats van te vermelden dat hier nog een niet opgelost probleem ligt, dat bij de chemisch min of meer verwante polyesterlakken tot bevrediging is opgelost.

Overigens alle lof voor dit boekje, dat de tandarts die wil bijblijven eigenlijk niet mag missen.

B. J. Zwiers