

COMMENTAREN

Interferon in search of a disease

PROF. DR. J. VAN DER NOORDAA

Sinds de ontdekking van interferon in 1957 door ISAACS en LINDENMANN heeft deze stof zich mogen verheugen in een grote populariteit. Hoge verwachtingen werden gekoesterd omdat velen meenden dat interferon door zijn breed werkingspectrum en geringe toxiciteit het ideale geneesmiddel tegen virusinfecties zou worden. Helaas zijn deze verwachtingen slechts ten dele vervuld. Uit de vele klinische onderzoeken blijkt bij herhaling dat de resultaten, zowel van profylaxe als van therapie van virusinfecties, nogal teleurstellend zijn. In het merendeel der publikaties wijt men de betrekkelijk slechte resultaten aan te lage interferonconcentraties in het lichaam wegens geringe zuiverheid en snelle afbraak van de stof.

De tot nu toe teleurstellende levensloop van interferon als geneesmiddel tegen virusinfecties lijkt echter een hoopvol vervolg te krijgen. Dit is in de eerste plaats te danken aan de onderzoeken van GRESSER (1977) die bij dieren heeft aangetoond dat interferon een gunstige invloed kan hebben op de ontwikkeling van sommige tumoren. Het zijn vooral deze bevindingen die hebben geleid tot onderzoek naar het effect van behandeling van tumoren bij de mens met interferon. Dit onderzoek werd mogelijk na de door CANTELL ontwikkelde verbeterde bereidingswijze van interferon uit menselijke leukocyten.

De resultaten van klinisch onderzoek van STRANDER, waarbij interferon werd toegevoegd aan bestaande behandelingsmethoden van bijv. osteosaroom en myeloom, zijn bemoedigend en nodigen uit

tot verder kritisch onderzoek. Hetzelfde geldt voor de in dit tijdschrift beschreven verbetering van juveniele papillomatose van de larynx na interferonbehandeling (SCHOUTEN en BOS 1980). Kortom de tijd lijkt rijp te zijn voor klinisch onderzoek, maar de beschikbare hoeveelheid interferon is te gering. Meer onderzoek naar verbeterde bereidings- en zuiveringsmethoden is noodzakelijk, waarbij natuurlijk gedacht wordt aan verdere toepassing van de recombinant-DNA methode, maar ook aan de bereiding in leukocyten van het zg. type II-interferon, dat wellicht een meer uitgesproken effect heeft tegen tumorcellen.

Om een te groot optimisme enigszins te temperen herinner ik u aan het opschrift van dit commentaar. Het is een recente uitspraak van een bekende interferononderzoeker aan het eind van zijn betoog over de klinische toepassing van interferon.

LITERATUUR

- GRESSER, I. (1977) In: *Cancer: a comprehensive treatise*, deel 5, bl. 521. F. Becker, New York.
IDESTRÖM, K., K. CANTELL, D. KILLANDER, K. NILSSON, H. STRANDER en J. WILLEM (1979) *Acta med. scand.* 205, 149.
SCHOUTEN, T. J. en J. H. BOS (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 1650.

Juni 1980

BRIEVEN AAN DE REDACTIE

Interferon voor de behandeling van juveniele papillomatosis van de larynx

T. J. SCHOUTEN¹, KINDERARTS, EN J. H. BOS², KEEL-NEUS-OORARTS

Juveniele papillomatosis van de larynx komt in Nederland weinig voor. Vaak is herhaalde chirurgische behandeling voldoende. Uiteindelijk treedt

meestal volledige en blijvende regressie van de papillomen op. Soms is het beloop ongunstig en breiden de papillomen zich naar trachea en hoofdbronchi uit. Vaak is dan al tracheotomie nodig geweest om een vrije ademweg te verzekeren.

Bij een 15-jarige in Suriname geboren patiënt waren we medio 1979 in een tamelijk uitzichtloze situatie terecht gekomen. Op éénjarige leeftijd was tra-

¹ Kinderoncologisch Centrum Z.O.-Nederland, Afdeling Kindergeneeskunde, St. Radboudziekenhuis, Katholieke Universiteit, Nijmegen.

² Juliana Kinderziekenhuis, 's-Gravenhage.

cheotomie verricht wegens papillomatosis. Ondanks frequente (cryo-)chirurgie vanaf 1965 tot heden, autovaccinbehandeling (1974), bleomycinekuren (1974 en 1976) en levamisol-medicatie (1978-1979) kwam geen blijvende regressie tot stand van de papillomen in larynx, trachea en hoofdbronchi.

Bij een tweede patiënt, die nu 3½ jaar oud is, bestond een soortgelijke situatie. Deze patiënt is vanaf de leeftijd van 7 maanden opgenomen in het ziekenhuis. Tracheotomie was enkele maanden na opname noodzakelijk. Medio 1979 was ook bij hem de larynx volkomen verstopt door papillomen. Distal van de canule was het lumen van de trachea bij endoscopie moeilijk te herkennen door uitgebreide papillomatosis.

In het voorjaar van 1979 bereikten ons mededelingen over het gebruik van leukocyten-interferon door Zweedse onderzoekers bij patiënten met juveniele papillomatosis van de larynx. Contacten met deze onderzoekers bevestigden dat sinds 1976 in het Karolinska Ziekenhuis in Stockholm met deze behandeling veelbelovende resultaten zijn behaald (STRANDER, Persoonlijke mededeling 1979). Zeven patiënten met meestal lang bestaande papillomatosis werden behandeld met driemaal per week intramusculaire toediening van 3×10^6 E leukocyten-interferon. Dit geschiedde onder veelvuldige endoscopische controle die soms werd gecombineerd met verwijdering van papillomen. De toediening van interferon, eventueel in een lagere frequentie, moet lange tijd worden voortgezet. Bij de eerste patiënten trad binnen enkele maanden na het staken van de interferontoeiening recidief op. Na hervatten van de interferonbehandeling kon het recidief worden bedwongen. Bij 4 patiënten werd volledige remissie bereikt tijdens onderhoudsbehandeling met interferon. Bij de 3 anderen is er regressie, maar nog geen remissie. De behandeling is bij deze patiënten nog betrekkelijk kort toegepast. Belangrijk is ook dat de tracheacanules konden worden verwijderd.

Wij hebben op grond van deze Zweedse gegevens en de uitzichtloze situatie van onze twee patiënten een behandeling met interferon ingesteld. Door bemiddeling konden wij beschikken over menselijk fibroblasten-interferon, geproduceerd en beschikbaar gesteld door prof. BILLIAU (Rega Instituut, Katholieke Universiteit Leuven), die in 1979 een overzicht publiceerde van de klinische toepassing van interferon.

Gedurende een periode van drie maanden werd bij de genoemde twee patiënten driemaal per week 3 of 4×10^6 E fibroblasten-interferon subcutaan toegediend. In deze fase is er bewust vanaf gezien papillomen chirurgisch te verwijderen. In deze periode ontstond bij beide patiënten duidelijk verbetering. Zij waren minder snel vermoeid en kortademig bij inspanning. Bij de jongste patiënt werd de stem weer verstaanbaar. Hij kon weer zinnen van redelijke lengte voortbrengen. Ook endoscopisch bleek bij beiden evidente verbetering te bestaan. Bij de twee-

de patiënt konden na twee maanden interferontoeiening de stembanden weer worden herkend, hoewel deze nog bezet waren met papillomen. Ook in het tracheagebied direct onder de canule, was het beeld een stuk rustiger geworden en was het lumen duidelijk herkenbaar.

Helaas bleek het door logistieke problemen niet mogelijk de behandeling met fibroblasten-interferon voort te zetten. Na het staken van de interferontoeiening werd de toestand bij beiden zowel klinisch, endoscopisch als radiologisch duidelijk slechter. Inmiddels staat ons nu voor een periode van 3 maanden leukocyten-interferon ter beschikking, geproduceerd in het Centrale Laboratorium voor Volksgezondheid te Helsinki. Er is echter geen garantie dat we na deze periode door kunnen gaan met de interferonbehandeling. Toch is dit volgens de Zweedse ervaring noodzakelijk.

De produktie van leukocyten-interferon vindt bijna uitsluitend plaats in Helsinki. Door de grote vraag, vooral uit de Verenigde Staten, blijft de produktie in steeds sterkere mate achter bij de behoefte. Het is zaak in Nederland met eigen produktie van leukocyten-interferon te beginnen, wil de mogelijkheid van behandeling met leukocyten-interferon in de toekomst veilig worden gesteld. Voor onderzoek naar de waarde van interferon als antiviraal en antitumor- c.q. antileukemisch middel zal Nederlandse produktie ook wenselijk zijn.

Gezien de goede organisatie van de bloedbanken in Nederland zal de beschikbaarheid van de belangrijkste „grondstof” bij de produktie van leukocyten-interferon geen al te grote problemen opleveren. Hiertoe wordt de zg. buffy coat die van een donor-erythrocytensuspensie te oogsten is, gebruikt. De bereiding en extractie van interferon uit deze buffy coat zijn echter ook kostbaar. Het op korte termijn beginnen met de leukocyten-interferonproduktie in Nederland kan o.a. voor onze en andere patiënten met hardnekkige juveniele papillomatosis van de larynx van levensbelang blijken te zijn.

LITERATUUR

BILLIAU, A. (1979) *T. Geneesk.* 23, 1553.

April 1980

Naschrift van de redactie

Bij navraag is gebleken dat het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis voorbereidingen treft om leukocyten-interferon te gaan produceren. Om de stof in zodanig grote hoeveelheid te kunnen verkrijgen dat aan de Nederlandse (klinische) researchbehoefte tegemoet kan worden gekomen, is subsidie aangevraagd. De interferonbereiding is nl. zeer bewerkelijk.