

ویال گامارک®

حاوی ۱۰۰ میکروگرم اینترفرون گاما نو ترکیب انسانی
(2million I.U/0.5 ml)

- اولین داروی نو ترکیب کشور از سال ۱۳۸۷
- تایید شده توسط مطالعات کارآزمایی بالینی
- ایمنی و اثر بخشی بالا



THIS IS YOUR TIME
TO REDUCE THE
RISK OF SERIOUS
INFECTION



اینترفرون گاما چیست؟

گاما[®] (اینترفرون گاما) یک پروتئین نو ترکیب است که از تخمیر *Escherichia coli* دستکاری شده ژنتیکی حاوی DNA کدکننده پروتئین انسانی تولید می شود. اینترفرون گامای بایوسیمیلار حاصل، به صورت یک محلول استریل با خلوص بالا فرموله و در ویال یک بار مصرف برای تزریق زیر جلدی پر شده و محصول دارویی نهایی با نام تجاری گاما[®] را برای عرضه به بازار دارویی فراهم می کند. اینترفرون گاما (γ -IFN) از دسته اینترفرون های نوع دو می باشد که از CD4+ T-helper 1 (Th1) cells و سلول های کشنده طبیعی فعال (NK) ترشح می شود. این ماده در فعال کردن لنفوسیت ها برای افزایش اثرات ضد میکروبی و ضد توموری ایفای نقش می کند. علاوه بر این، γ -IFN در تنظیم، تکثیر، تمایز و پاسخ زیر مجموعه های لنفوسیتی نقش دارد.

ثابت شده است که اینترفرون گاما باعث:

- کاهش ۶۴٪ ابتلا به عفونت های جدی
- کاهش ۶۷٪ ریسک ابتلا به عفونت های جدی
- کاهش ۶۷٪ طول مدت بستری در بیمارستان می شود.

کاربردهای بالینی:

FDA-approved

- کاهش تکرار و شدت عفونت های جدی مرتبط با بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)
- به تعویق انداختن زمان پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به استئوپتروز شدید بدخیم
- Mycosis fungoides/Sezary syndrome (initial approval)

مقدار مصرف:

دوز توصیه شده برای بیمارانی که سطح بدن آنها بیشتر از 0.5 m^2 است، $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ و برای بیمارانی که سطح بدن آنها برابر یا کمتر از 0.5 m^2 است، $1.5 \text{ mcg}/\text{kg}/\text{dose}$ به مدت ۱۴ روز در هفته می باشد.

Compendial uses

Mucormycosis

γ -IFN باعث بهبود سریع بالینی و ترمیم زخم و متعاقب آن بهبود عفونت موکورمایکوز شده است. ایمونوتراپی با اینترفرون گاما بخشی از رویکرد درمانی عفونت موکورمایکوزیس بوده و تزریق 100 میکروگرم سه بار در هفته به صورت زیر جلدی به مدت ۱۴ روز به نتیجه موفقیت آمیز درمان کمک می کند. (۱-۳)

Leishmania

اینترفرون گاما با تحریک ماکروفاژها باعث از بین رفتن لیشمانیای داخل سلولی می شود. در بیماران مبتلا به لیشمانیای احشایی مقاوم به درمان، درمان ترکیبی با اینترفرون گاما باعث درمان کامل طحال بیمار و لیشمانیا می گردد. همچنین در بیماران مبتلا به لیشمانیای جلدی توصیه به استفاده از روش های ایمونوتراپی در مرحله اول درمان مطرح بوده و در صورت عدم بهبودی با سایر درمان ها، اضافه می گردد. مقدار توصیه شده به صورت تزریق زیر جلدی روزانه 100 میکروگرم اینترفرون گاما به ازای هر متر مربع از سطح بدن ($100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ γ -IFN) به مدت ۲۸ روز می باشد. (۴)

Wiskott-Aldrich syndrome

گزارشات به دست آمده از بررسی بر روی بیماران مراکز درمانی، بهبود قابل توجه بیماران مبتلا به ویسکوت آلدریچ را بعد از درمان با اینترفرون گاما نشان می دهد.

MSMD

بیماران مبتلا به این بیماری به دلیل عدم توانایی در تولید اینترفرون گاما بسیار مستعد ابتلا به انواع عفونت های مایکوباکتریایی هستند که با تجویز اینترفرون گاما از ابتلا به این عفونت ها پیشگیری می شود. گزارشات به دست آمده از درمان تجربی این بیماران با اینترفرون گاما در مراکز درمانی ایران نتایج امید بخشی را نشان داده است.

Sever Burn wound

تجویز اینترفرون گاما در بیماران دچار سوختگی باعث افزایش طول عمر بیمار و بهبودی قابل توجه زخم و عفونت آن ها می گردد. در این مورد تزریق زیر جلدی روزانه 100 میکروگرم اینترفرون گاما به مدت ۲۱ روز آزموده شده است. (۵،۶)

Nocardiosis

ایمونوتراپی با استفاده از γ -IFN می تواند به عنوان درمان کمکی این بیماری در نظر گرفته شود.

دوز توصیه شده $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ اینترفرون گاما به صورت زیر جلدی، سه بار در هفته می باشد. (۷)

Pneumonia

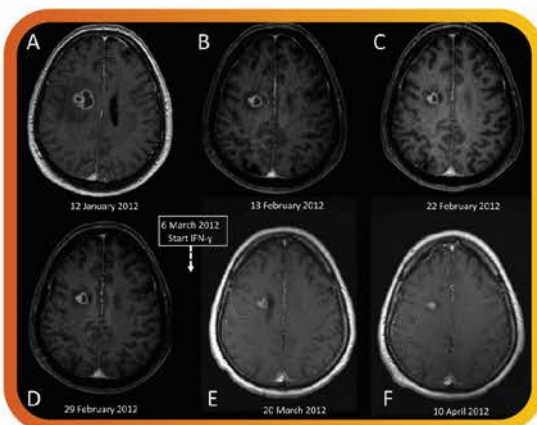
تزریق زیر جلدی اینترفرون گاما در بیماران مبتلا به پنومونی ویروسی و پنومونی بیمارستانی موجب بهبود علائم بیماری، کاهش طول مدت بستری و عدم نیاز به مراقبت های ویژه می گردد. تزریق زیر جلدی روزانه $100-50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ سه بار در هفته گزارش شده است. (۸-۹)

Cryptococcal meningitis

γ -IFN گاما از اهمیت کلیدی در پاسخ ایمنی به کریپتوکوکوس نئوفورمانس برخوردار است.

مرگ و میر ناشی از مننژیت کریپتوکوکی با وجود پیشرفت های پزشکی همچنان بالاست و استراتژی های درمانی جدیدی مورد نیاز است.

اضافه شدن اینترفرون گاما به درمان استاندارد شامل آمفوتریسین B و 5FC باعث بهبود قابل توجه و سریع تر عفونت قارچی و کاهش مرگ و میر می شود. ($100 \mu\text{g}$ γ IFN در روزهای ۱ و ۳ درمان) (۱۰)



Anti-fungal

IFN- γ در بیماران مبتلا به کاندیدیا و اسپرژیلوس با افزایش بیان HLA-DR و افزایش ظرفیت لکوسیت‌ها برای تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی اثرات ضد قارچی اعمال می‌کند.

(۱۰۰ میکروگرم اینترفرون گاما سه بار در هفته به مدت ۱۴ روز) (۲۲، ۲۳)

Organ Failure

در بیماران دچار شوک سپتیک و آسیب اندام شاهد کاهش بیان HLA-DR در طولانی مدت هستیم که استفاده از اینترفرون گاما موجب افزایش آن و بهبود بیماری می‌گردد.

Systemic sclerosis

مطالعات بالینی اثربخشی سودمند اینترفرون گاما در درمان Systemic sclerosis و بهبود سریع بیماری نشان داده است.

(۱۵۰ میکروگرم اینترفرون گاما سه بار در هفته) (۲۴)

Anti tumor agent

IFN- γ نقش اساسی در اثربخشی پرتودرمانی یونیزان دارد. اینترفرون گاما در انواعی از سرطان‌ها مانند سرطان سینه، سرطان کولورکتال می‌تواند با افزایش بیان پروتئین‌های بازدارنده چرخه سلولی p27Kip، p16 یا p21 اثر ضد تکثیری بر سلول‌های تومور داشته باشد. (۲۵)

Cutaneous T-Cell Lymphoma

اینترفرون‌ها (IFNs) عملکردهای تعدیل‌کننده ایمنی مختلفی دارند که احتمالاً برای درمان لنفوم سلول T پوستی (CTCL) مفید هستند. IFN آلفا و IFN گاما از اینترفرون‌های نوع ۲ بوده که عمدتاً در درمان CTCL استفاده می‌شوند.

(۱۰۰ میکروگرم اینترفرون گاما روزانه به مدت ۴ هفته) (۲۶)

Sepsis

تجویز IFN- γ در بیماران سپتیک همراه با فلج ایمنی یک استراتژی درمانی جدید است. (۱۰۰ میکروگرم اینترفرون گاما روزانه به مدت یک ماه) (۱۱-۱۳)

Tuberculosis

IFN- γ گاما به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به توبرکلوزیس مقاوم به درمان و Nontuberculous Mycobacterial Infection مفید و به خوبی قابل تحمل می‌باشد. (۱۰۰ میکروگرم اینترفرون گاما سه بار در هفته) (۱۴-۱۶)

Idiopathic pulmonary fibrosis

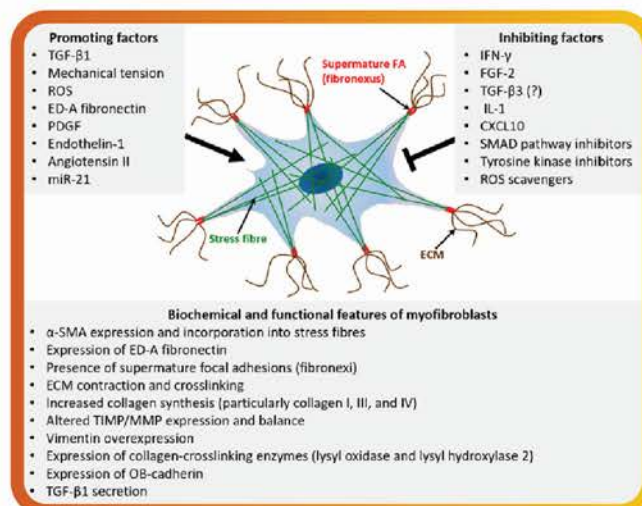
اینترفرون گاما و پرفینیدون، هر دو دارای اثرات آنتی فیبروتیک بوده و به عنوان درمان مکمل هم استفاده می‌شوند.

استفاده از اینترفرون گاما در این بیماران موجب کاهش مرگ و میر می‌شود اما مکانیسم این اثر هنوز مشخص نیست.

(۵۰ $\mu\text{g}/\text{m}^2$ اینترفرون گاما سه بار در هفته) (۱۷، ۱۸)

IFN- γ ممکن است IPF را از طریق مسیرهای متعدد تحت تاثیر قرار دهد:

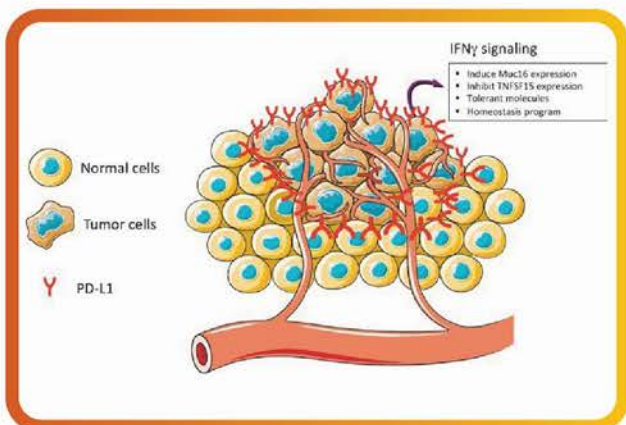
- اثر آنتی باکتریال در عفونت سالمونلا
- اثر آنتی باکتریال در عفونت مایکوباکتریال
- اثر آنتی باکتریال در عفونت لیستریا



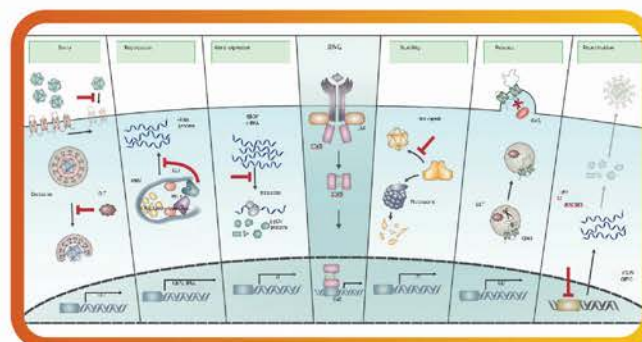
Anti-viral

اینترفرون گاما از طریق مکانیسم‌های مختلف اثرات ضد ویروسی خود را اعمال می‌کند.

کاربردهای بالینی این دارو در درمان بیماران مبتلا به کرونا و ابولا تایید شده است. (۲۱-۱۹)



The roles of IFN γ signaling in tumor escape. IFN γ signaling induces tumor cells to express tolerant molecules, such as PD-L1, which functions as a molecular shield to protect PD-L1+ tumor cells from immune attack, while downregulates TNFSF15 to promote angiogenesis. In addition, IFN γ signaling induces Muc16 expression and homeostasis program to promote tumor progression



یک رژیم کوتاه مدت دو هفته ای تیتراسیون، شدت علائم شبه آنفولانزا را با درمان اولیه اینترفرون گاما - β کاهش می دهد. جهت افزایش تدریجی دوز دارو در هفته اول، ۳۰٪ دوز محاسبه شده سه بار در هفته، در هفته دوم ۶۰٪ دوز محاسبه شده سه بار در هفته و به دنبال آن از هفته سوم دوز کامل سه بار در هفته تجویز می شود. (۲۷)

اینترفرون گاما با کنترل سایتوکاین های ایمنی شامل اثر مهارى بر اینترلوکین ۴ و کاهش غلظت سرمی آن و در نتیجه بهبود علائم بیماری و کیفیت زندگی بیماران می شود.
($50 \mu\text{g}/\text{m}^2$) اینترفرون گاما سه بار در هفته به مدت یک ماه (۱۴)

References:

- Spithoven E, Bruns A, Petri B, Haas P, Nguyen T, Hagen F, et al. Renal transplant patient survives a donor-derived abdominal invasive mucormycosis (Lichtheimia ramosa). 2020;30:39-42.
- Banck JC, Mueller N, Mellinghoff SC, Thelen M, Fraccaroli A, Blumenberg V, et al. Immune checkpoint blockade for aspergillosis and mucormycosis coinfection. 2021;5(3).
- Tawfik D, Dereux C, Tremblay J, Boibieux A, Braye F, Cazauran J, et al. Interferon gamma as an immune modulating adjunct therapy for invasive mucormycosis after severe burn—A case report. 2022;13.
- Kolde G, Luger T, Sorg C, Sunderkötter CJD. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis using systemic interferon-gamma. 1996;192(1):56-60.
- Dries DJ, Jurkovich GJ, Maier RV, Clemmer TP, Struve SN, Weigelt JA, et al. Effect of interferon gamma on infection-related death in patients with severe injuries: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1994;129(10):1031-41.
- Wasserman D, Ioannovich JD, Hinzmann RD, Deichsel G, Steinmann GGJ. Interferon-gamma in the prevention of severe burn-related infections: a European phase III multicenter trial. 1998;26(3):434-9.
- Leentjens J, Gresnigt MS, van de Veerdonk FL, Kox M, Kullberg BJ, Pickkers P, et al. Adjuvant interferon-gamma immunotherapy in a patient with progressive cerebral Nocardia abscesses. 2017;59:25-8.
- Kim KH, Kang HY, Kim DSJYmj. Effect of interferon-gamma treatment on interstitial pneumonia in a patient with severe combined immunodeficiency. 1991;32(4):356-61.
- Bourdiol A, Roquilly A, editors. New Insights in the Pathophysiology of Hospital-and Ventilator-Acquired Pneumonia: A Complex Interplay between Dysbiosis and Critical-Illness-Related Immunosuppression. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine; 2022: Thieme Medical Publishers, Inc.
- Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, Williams GN, Bicanic T, Williams A, et al. Adjunctive interferon- γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. 2012;26(9):1105.
- Takeyama N, Tanaka T, Yabuki T, Nakatani K, Nakatani TJCC. Effect of interferon gamma on sepsis-related death in patients with immunoparalysis. 2004;8(1):1-.
- Hotchkiss RS, Karl IEJNEjom. The pathophysiology and treatment of sepsis. 2003;348(2):138-50.
- Querner RPDB-DPVDGPDSCD. Treatment of HLA-DR-associated immunodeficiency with interferon-gamma. DE4437868A1. 1995
- Gao X-F, Yang Z-W, Li JJIJold. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. 2011;15(9):e594-e600.
- Berns SA, Isakova JA, Pekhtereva PIJA, DMPK. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis. 2022;10(1):63-73.
- Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, Turner ML, Fleisher TA, Strober W, et al. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma: a preliminary report. 1994;330(19):1348-55.
- Eades CP, Armstrong-James DP, Periselneris J, Jones A, Simmonds N, Kelleher P, et al. Improvement in Exophiala dermatitidis airway persistence and respiratory decline in response to interferon-gamma therapy in a patient with cystic fibrosis. 2018;17(3):e32-e4.
- Strieter RM, Starko KM, Enelow RI, Noth I, Valentine VG, respiratory omotIPFBSGJAjo, et al. Effects of interferon- γ 1b on biomarker expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. 2004;170(2):133-40.
- Kang S, Brown HM, Hwang SJIn. Direct antiviral mechanisms of interferon-gamma. 2018;18(5).
- Shrestha B, Wang T, Samuel MA, Whitby K, Craft J, Fikrig E, et al. Gamma interferon plays a crucial early antiviral role in protection against West Nile virus infection. 2006;80(11):5338-48.
- Rhein BA, Powers LS, Rogers K, Anantpadma M, Singh BK, Sakurai Y, et al. Interferon- γ inhibits Ebola virus infection. 2015;11(11):e1005263.
- Stevens DA, Brummer E, Clemons KVJTJoid. Interferon- γ as an antifungal. 2006;194(Supplement_1):S33-S7.
- Delsing CE, Gresnigt MS, Leentjens J, Preijers F, Frager FA, Kox M, et al. Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series. 2014;14(1):1-12.
- Vlachoyiannopoulos PG, Tsifetaki N, Dimitriou I, Galaris D, Papisir SA, Moutsopoulos HMJAotrd. Safety and efficacy of recombinant gamma interferon in the treatment of systemic sclerosis. 1996;55(10):761-8.
- Ni L, Lu J. Interferon gamma in cancer immunotherapy. Cancer Med 7: 4509–4516. 2018.
- Spaccarelli N, Rook AHJDC. The use of interferons in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. 2015;33(4):731-45.
- Devane JG, Martin ML, Matson MAJCMr, opinion. A short 2 week dos