

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. T. A. Luger

**Nebenwirkungsspektrum der Interferon  $\alpha$  - Therapie  
in niedriger, mittlerer bis hoher Dosierung  
an 98 Patienten  
in der onkologischen Dermatologie**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der medizinischen Fakultät der

Westfälischen Wilhelms Universität Münster

Vorgelegt von

Christina Eicholt, geb.Frind

aus München

2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie**

**Direktor:** Univ.-Prof. Dr. med. T. A. Luger  
**Referent:** Univ.-Prof. Dr. med. T. A. Luger  
**Koreferent:** Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

**ZUSAMMENFASSUNG**

**Nebenwirkungsspektrum einer Interferon  $\alpha$  - Therapie in niedriger, mittlerer bis hoher Dosierung  
an 98 Patienten in der onkologischen Dermatologie**

**Christina Eicholt, geb. Frind**

Interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) wird in zunehmendem Maße in der onkologischen Dermatologie eingesetzt. Die antitumorale Wirkung beruht auf immunstimulierenden, antiangiogenetischen und antiproliferativen Wirkungen des Zytokins. Ein Schwerpunkt des IFN $\alpha$  liegt in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms (MM) und des Lymphoms. Die Inzidenz des zumeist in Einzelfallstudien dokumentierten Nebenwirkungsspektrums sollte anhand eines größeren Kollektivs von Melanompatienten, die zumeist in relevanten Studienprotokollen eingeschlossen waren, überprüft werden.

98 Patienten - davon 72 Melanompatienten und 26 Patienten, die an einem Lymphom erkrankt waren, erhielten entsprechend randomisierter ADO - und EORTC - Protokolle IFN $\alpha$ 2a/2b in Dosierungen von 3 Mio IE s.c bis zu einer maximalen Dosis von 20 Mio IE/m<sup>2</sup> i.v.. Bezüglich der Nebenwirkungen (NW) wurden die Patienten in 3 Gruppen entsprechend der IFN $\alpha$  - Dosierungen aufgeteilt (I: 3-10 Mio IE, n=55; II: 11-20 Mio IE, n=8; III: >20 Mio IE, n=9). Die Lymphompatienten bildeten eine gesonderte Gruppe, die nur niedrig dosiertes IFN $\alpha$  erhalten hat. 94 Symptome und klinische Diagnosen wie auch 24 verschiedene Laborparameter wurden nach WHO° I - III ausgewertet. Einzelne, so nicht auswertbare Symptome wurden in ihrer Qualität als wenig, mäßig oder stark angegeben. Das Spektrum der dokumentierten NW umfaßte Grippe - ähnliche, gastrointestinale, kutane, kardiopulmonale, neuropsychiatrische Symptome, Parameter für Muskel -, Skelett -, Leber -, Fettstoffwechsel, Nierenwerte, endokrinologische Parameter und Blutbild.

In absteigender Reihenfolge zeigen sich unter der IFN $\alpha$  - Therapie Grippe - ähnliche Symptome, gastrointestinale Beschwerden, kutane Reaktionen und neuropsychiatrische Symptome vor selteneren weiteren Symptomen und Laborabweichungen. Mit Ausnahme der grippalen NW und der Veränderung von Leberenzymen ist die prozentuale Verteilung der Symptomenkomplexe bei unterschiedlicher IFN $\alpha$  - Dosis vergleichbar und weist auch bei einer Dosis > 20 Mio IE IFN $\alpha$  keine signifikante Zunahme auf. Der adjuvante Einsatz von IFN $\alpha$  wird als therapeutische Grundlage für ein langes rezidivfreies Intervall angesehen. Die NW sind - bis auf Einzelfälle - reversibel, medikamentös beherrschbar und zeigen keine positive Korrelation von IFN $\alpha$  - Dosis und Schweregrad der NW. 2 von 72 Patienten (3%) mit schweren persistierende NW (Ataxie; Muskelschmerzen mit V.a. Fibromyalgie) zeigen die Anforderung für eine besondere Sensibilität im Einsatz von IFN $\alpha$  in Abwägung zu den erreichbaren Zielen.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2004

**Meinen Eltern gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
<b>1 MALIGNES MELANOM.....</b>	<b>1</b>
1.1 Definition.....	1
1.2 Geschichte des malignen Melanoms .....	1
1.3 Epidemiologie des malignen Melanoms .....	1
1.4 Risikofaktoren des malignen Melanoms.....	2
1.5 Vorläuferläsionen.....	2
1.6 Früherkennung des malignen Melanoms .....	3
1.7 Diagnosesicherung des malignen Melanoms .....	3
1.7.1 Klinik .....	3
1.7.2 Auflichtmikroskopie.....	4
1.7.3 Hochauflösende Ultraschalldiagnostik .....	5
1.7.4 Exzisionsbiopsie und Histologie .....	5
1.8 Einteilung des malignen Melanoms in Subtypen.....	6
1.9 Immunologie des malignen Melanoms (64) .....	8
1.10 Staging des malignen Melanoms.....	9
1.10.1 Sentinel node biopsy (SLND) .....	10
1.10.2 Elektive Lymphknotendissektion (ELND).....	10
1.11 Klassifikation und Stadieneinteilung des malignen Melanoms .....	11
1.12 Prognose des malignen Melanoms.....	14
1.12.1 Tumordicke nach Breslow .....	14
1.12.2 Invasionstiefe nach Clark.....	15
1.12.3 Geschlecht.....	15
1.12.4 Melanomtyp .....	15
1.12.5 Tumorlokalisation .....	16
1.13 Therapie des malignen Melanoms.....	16
1.13.1 Exzision .....	16
1.13.2 Hypertherme Extremitätenperfusion .....	17
1.13.3 Adjuvante Therapie .....	17
1.13.3.1 Adjuvante Immuntherapie.....	18
1.13.3.2 Adjuvante Chemotherapie .....	19
1.13.4 Palliative Therapie .....	19
1.14 Nachsorge .....	22

<b>2 INTERFERONE.....</b>	<b>24</b>
2.1 Definition.....	24
2.2 Geschichte der Interferone .....	24
2.3 Klassifikation .....	24
2.4 Allgemeines zur Wirkung der Interferone .....	26
2.4.1 Wirkungsmechanismus des IFN $\alpha$ .....	26
2.5 Pharmakokinetik von IFN $\alpha$ .....	27
2.6 Anwendungsgebiete der Interferone .....	29
2.7 Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$ - Therapie .....	29
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>31</b>
3.1 Patienten.....	31
3.2 Methoden .....	31
3.2.1 ADO-Studie für high-risk MM .....	33
3.2.2 Studie R13-86.....	34
3.2.3 Palliative Chemotherapie im Stadium IV.....	34
3.2.4 ADO-Studie für MM im Stad. III b .....	36
3.2.5 ECOG Studie.....	37
3.2.6 Individuelle Therapien.....	38
3.3 Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$ - Therapie .....	41
3.4 Episcratch -/ Intracutantest .....	42
3.5 Dokumentation der IFN $\alpha$ - Nebenwirkungen .....	43
3.6 Auswertungsbogen .....	46
<b>4 RESULTATE .....</b>	<b>50</b>
4.1 Nebenwirkungen WHO $^{\circ}$ I - II der IFN $\alpha$ - Therapie bei den Melanompatienten Gruppe I - III.....	50
4.2 Nebenwirkungen WHO $^{\circ}$ III - IV der IFN $\alpha$ - Therapie bei Melanompatienten der Gruppe I - III.....	55
4.2.1 Grippe - ähnliche Symptome .....	55
4.2.2 Hautveränderungen .....	58
4.2.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen .....	59
4.2.4 Kardio - pulmonale Nebenwirkungen .....	60
4.2.5 Neuro - psychiatrische Beschwerden .....	60
4.2.6 Veränderungen der Leberenzyme .....	60
4.3 Nebenwirkungen der IFN $\alpha$ - Therapie bei den Lymphompatienten .....	61

<b>5 DISKUSSION</b> .....	<b>63</b>
5.1 IFN $\alpha$ - Therapie beim malignen Melanom.....	63
5.2 Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$ - Therapie.....	69
5.3 Besondere Nebenwirkungen der IFN $\alpha$ - Therapie.....	80
5.4 Zusammenfassende Wertung und Ausblick.....	82
<b>6 LITERATURLISTE</b> .....	<b>85</b>
<b>7 DANKSAGUNG</b> .....	<b>107</b>
<b>8 LEBENSLAUF</b> .....	<b>108</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Melanom.....	4
Abbildung 2	Melanom im Auflichtmikroskop.....	5
Abbildung 3	Histologie eines Melanoms .....	6
Abbildung 4	Grafik Essex Pharma .....	28
Abbildung 5	Makulo - papulöse Hautveränderung als lokale NW des IFN $\alpha$ .....	52
Abbildung 6	Erythematös - pruriforme Hautreaktion nach IFN $\alpha$ - Injektion bei einem Patienten aus Gruppe II .....	53
Abbildung 7	Aufnahme des Augenhintergrundes bei einer Patientin aus Gruppe III...	54
Abbildung 8	Durch IFN $\alpha$ - induzierte Psoriasis bei einer Patientin aus Gruppe I .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	ABCD - Regel: Stichwortartige Kriterien für die klinische Diagnose maligner Melanome .....	3
Tabelle 2	Weitere Kriterien für die klinische Diagnose des malignen Melanoms.....	3
Tabelle 3	Prozentualer Anteil der klinischen Subtypen am Gesamtspektrum der Melanome .....	7
Tabelle 4	Differenzialdiagnosen zu den Subtypen des malignen Melanoms .....	8
Tabelle 5	Stadieneinteilung des MM nach den Empfehlungen der DDG.....	12
Tabelle 6	TNM - Klassifikation des Melanoms (UICC 1987 und gleichlautend UICC 1997) .....	12
Tabelle 7	Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach UICC (UICC 1992).....	13
Tabelle 8	Tumorstadium und Prognose beim malignen Melanom.....	14
Tabelle 9	Überlebenswahrscheinlichkeit für die ersten 5 Jahre nach einem MM entsprechend der vertikalen Tumordicke nach Breslow .....	15
Tabelle 10	Clark - Level entsprechend der Eindringtiefe des Melanoms.....	15
Tabelle 11	Die Schemata der bei MM möglichen Polychemotherapien .....	21
Tabelle 12	Nachsorge - Intervalle und zu veranlassende Untersuchungen nach Empfehlungen der DDG .....	23
Tabelle 13	Übersicht zu den humanen Interferonen .....	25
Tabelle 14	Subtypen der $\alpha$ - Interferone.....	25
Tabelle 15	Übersicht der Indikationen, für die Interferone zugelassen sind .....	29
Tabelle 16	Mögliche Nebenwirkungen während und/oder nach einer IFN $\alpha$ -Therapie .....	30
Tabelle 17	Liste gemeinsamer Ein- und Ausschlußkriterien in Studien.....	32

Tabelle 18	Laborchemische Parameter, die vor einer IFN $\alpha$ - Therapie bestimmt wurden.....	33
Tabelle 19	Zusatzkriterien zur Teilnahme an der ADO Studie für MM Stad. IIIb Studienleiter Prof. Dr. med. R. K. Garbe .....	36
Tabelle 20	Übersicht der angewandten Therapieprotokolle .....	40
Tabelle 21	Behandlung der IFN $\alpha$ - Nebenwirkungen.....	41
Tabelle 22	Graduierung der Toxizität (nach WHO 1979) .....	43
Tabelle 23	Grippe - ähnliche Symptome.....	46
Tabelle 24	Gastrointestinale Nebenwirkungen.....	46
Tabelle 25	Hepatotoxische Nebenwirkungen.....	47
Tabelle 26	Kardio - pulmonale Nebenwirkungen.....	47
Tabelle 27	Nebenwirkungen an Muskel -/Skelettsystem/Niere.....	47
Tabelle 28	Knochenmarks -/Blutbild -/vaskuläre Toxizität .....	47
Tabelle 29	Störungen des Fett -/Glucose -/Schilddrüsenstoffwechsels .....	47
Tabelle 30	Neuro - psychiatrische Nebenwirkungen .....	47
Tabelle 31	Nebenwirkungen an den Augen .....	47
Tabelle 32	Autoimmunerkrankungen, AK = Antikörper .....	47
Tabelle 33	Nebenwirkungen an der Haut und den Schleimhäuten.....	48
Tabelle 34	Einteilung der Patienten in Behandlungsgruppen entsprechend der IFN $\alpha$ Dosis .....	49
Tabelle 35	Nebenwirkungen in Gruppe I im Vergleich zum Gesamtspektrum.....	51
Tabelle 36	Laborchemische Veränderungen in Gruppe I.....	52
Tabelle 37	Nebenwirkungen in Gruppe II im Vergleich zum Gesamtspektrum.....	53
Tabelle 38	Nebenwirkungen in Gruppe III im Vergleich zum Gesamtspektrum .....	55

Tabelle 39	Laborchemische Veränderungen in Gruppe III.....	55
Tabelle 40	Grippale Nebenwirkungen in ihrer Ausprägung in den Gruppen I - III...	57
Tabelle 41	Nebenwirkungen der IFN $\alpha$ - Therapie in der Gruppe der 26 Lymphompatienten:.....	62
Tabelle 42	Indikationen für eine IFN $\alpha$ - Therapie: .....	64
Tabelle 43	Variablen in der IFN $\alpha$ - Therapie.....	64
Tabelle 44	Anhand histologischer Tumordickenmessung wurden die Melanome in folgende „Risiko - Typen“ eingeteilt.....	65
Tabelle 45	Randomisierte Studien adjuvanter IFN $\alpha$ - Therapien (102).....	66

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
	AIDS	Aquired immune deficiency syndrome
	AJCC	American Joint Committee on Cancer
	ALM	Akrolentiginöses Melanom
	ARDS	Adult respiratory distress syndrom
<b>C</b>	CML	Chronisch myeloische Leukämie
	CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
	CR	Komplette Remission
	CT	Computertomographie
	CTCL	Kutanes T-Zell Lymphom
<b>D</b>	d	Tag / Tage
	DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
	dl	Deziliter
	DM	Diabetes mellitus
	DNS	Desoxyribonukleinsäure
	DTIC	Dacarbazin
<b>E</b>	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
	ELND	Elective Lymph node dissection
	EORTC	European Organisation for Research and treatment of Cancer
	ESMO	European Society for Medical Oncology
<b>G</b>	Gy	Grey
<b>H</b>	h	Stunde / Stunden
	HCV	Hepatitis C Virus
	Hg	Quecksilber
	HLA	Human leukocyte antigene
<b>I</b>	IE	Injektionseinheiten
	IFN	Interferon
	i.m.	intramuskulär
	i.v.	intravenös
<b>K</b>	KD	Kilo Dalton
	KG	Körpergewicht
	KM	Knochenmark
<b>L</b>	LK	Lymphknoten
	LMM	Lentigo-maligna Melanom

<b>M</b>	MHC	Major Histokompatibilitäts-Komplex
	Min.	Minuten
	Mio	Millionen
	MM	Malignes Melanom
	Mo	Monat
	MRT	Magnetresonanztomographie
	mval	Milliäquivalent
<b>N</b>	NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
	NHL	Non Hodgkin Lymphom
	NK-Zellen	Naturale Killer-Zellen
	nl	Nanoliter
	NM	Noduläres Melanom
	NW	Nebenwirkung
<b>O</b>	OP	Operation
<b>P</b>	PET	Positronen-Emissions-Tomographie
	Ph	Maß für Wasserstoffionen-Konzentration
	p.o.	per os
<b>R</b>	RNS	Ribonukleinsäure
	RR	Blutdruck nach Riva Rocci
<b>S</b>	s.c.	Subcutan
	SD	stable disease
	SLE	systemischer Lupus erythematoses
	SLND	Sentinal lymph node dissection
	SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
	Stad.	Stadium
<b>T</b>	Tab.	Tabelle
	TD	Tumordicke
	TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
<b>U</b>	UK	United Kingdom
	µl	Mycroliter
	µm	Mycrometer
	UICC	Union Internationale contre Cancer
	UV	Ultraviolett
<b>V</b>	vs.	Versus
<b>W</b>	WHO	World Health Organisation
<b>Z</b>	ZNS	zentrales Nervengewebe

# **1 MALIGNES MELANOM**

## **1.1 Definition**

Das maligne Melanom ist ein bösartiger, von den Melanozyten der Haut, seltener der Schleimhaut, der Aderhaut oder der Hirnhaut ausgehender, neuroektodermaler Tumor mit lymphogener und hämatogener Metastasierung (95, 192).

## **1.2 Geschichte des malignen Melanoms**

John Hunter war 1787 einer der ersten Beschreiber der Hautveränderungen, die heute „malignes Melanom“ genannt werden. Aufgrund der Dunkelfärbung der Läsionen prägte René Laennec 1812 den Begriff „Melanosis“. Im frühen 19. Jahrhundert fasste William Norris nach eingehenden Beobachtungen Grundsätze zur Epidemiologie, Pathologie, zum klinischen Bild und zu therapeutischen Ansätzen des malignen Melanom zusammen. 1907 beschrieb William Sampson Handley die pathophysiologischen Ausbreitungswege des Melanoms und gab Empfehlungen über Operationsmethoden. Auch James Paget, Oliver Pemberton und Sir Jonathan Hutchinson beteiligten sich zu dieser Zeit an der Erforschung des malignen Melanoms. Die frühen Beobachtungen bildeten bereits eine erste Basis für die Erforschung und die Erkenntnisse zum malignen Melanom (50).

## **1.3 Epidemiologie des malignen Melanoms**

Das maligne Melanom kommt vorwiegend bei Menschen weißer Rasse vor. Die Inzidenz liegt hier um einen Faktor 10 - 100 fach höher als bei Afrikanern oder Asiaten. In weißen Bevölkerungen wurden in Regionen mit starker Sonneneinstrahlung (Australien, Südstaaten der USA) Inzidenzen von 30 - 50 Melanomdiagnosen je 100.000 Einwohner und Jahr registriert. Dieser Befund weist auf die mögliche Bedeutung des geringeren Pigmentschutzes in der Pathogenese des Melanoms bei Menschen mit einem Hauttyp I - III hin (67). Das Risiko, an einem Melanom zu erkranken, ist bei Auswanderern nach Australien geringer als das der in Australien geborenen weißen Bevölkerung (123). Bei europäischen Auswanderern wurde eine ähnlich hohe Inzidenz des malignen Melanoms beobachtet wie in ihrem Ursprungsland. Bei Immigranten aus Großbritannien, die in jungem Alter nach Australien ausgewandert sind, zeigte sich eine Sterblichkeit am

malignen Melanom, die dem der in Neuseeland geborenen Bevölkerung entsprach (47). Sowohl die Dauer des Aufenthaltes als auch das Alter der Auswanderer nach Australien haben eine Bedeutung für die Inzidenz des Melanoms (99).

In der BRD erkranken durchschnittlich 8 - 12 Menschen / 100.000 Einwohner / Jahr am Melanom. Die Inzidenz verdoppelt sich derzeit ca. alle 10 - 15 Jahre. 90 % aller durch Hauttumoren bedingten Todesfälle werden durch das maligne Melanom verursacht. Das unterstreicht den vorrangigen Stellenwert des malignen Melanoms in der onkologischen Dermatologie neben Spinaliomen, Merkelzellkarzinomen und malignen Adnextumoren.

Maligne Melanome befallen bevorzugt Menschen in den mittleren Lebensjahren - der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr - vor der Pubertät sind sie sehr selten. Das weibliche Geschlecht ist etwa zweimal so häufig betroffen wie das männliche Geschlecht.

#### **1.4 Risikofaktoren des malignen Melanoms**

Es gibt endogene und exogene Risikofaktoren für die Entstehung des malignen Melanoms. Das UV-Licht ist der wichtigste exogene Faktor für die Melanomentwicklung. Neben epidemiologischen Untersuchungen wurde in Fall - Kontroll - Studien gezeigt, daß das relative Risiko für die Entwicklung von Melanomen nach schmerzhaften Sonnenbränden in Kindheit und Adoleszenz um das 2 - bis 3 fache anstieg (68, 70). Zu den endogenen Risikofaktoren zählen ein gestörtes DNA - Reparatur - System (Xeroderma pigmentosa) und noch genauer zu definierende Einflußgrößen. Melanome bei Verwandten 1. Grades sowie weibliches Geschlecht geben nur Hinweise auf eine Prädisposition (64).

#### **1.5 Vorläuferläsionen**

Maligne Melanome entstehen zumeist de novo. Es liegt jedoch eine Koinzidenz von klinisch atypischen oder „dysplastischen“ Nävi und malignen Melanomen vor. Bereits mit 3 - 4 atypischen Nävi steigt das Risiko einer Melanomentwicklung (43, 173).

Das Melanoma in situ wird als eigentlicher Vorläufer des malignen Melanoms gesehen. Es weist bereits klinisch morphologische Merkmale des Melanoms auf, hat jedoch die Basalmembran noch nicht durchbrochen.

## 1.6 Früherkennung des malignen Melanoms

Der erfahrene Dermatologe kann nach rein morphologischen Kriterien melanomverdächtige Pigmentmale identifizieren. Die Treffsicherheit liegt bei ca. 90 %.

*Tabelle 1* ABCD - Regel: Stichwortartige Kriterien für die klinische Diagnose maligner Melanome

<b>A</b>	Asymmetrie
<b>B</b>	Begrenzung unregelmäßig
<b>C</b>	Colorit unregelmäßig
<b>D</b>	Durchmesser mehr als 5 mm

*Tabelle 2* Weitere Kriterien für die klinische Diagnose des malignen Melanoms

<b>E</b>	Erhabenheit
<b>F</b>	Farbänderung in den vergangenen Monaten
<b>G</b>	Größenzunahme
<b>H</b>	Hämorrhagien
<b>J</b>	Juckreiz

Bei Vorliegen mehrerer Kriterien besteht ein hochgradiger Verdacht auf ein malignes Melanom (26).

## 1.7 Diagnosesicherung des malignen Melanoms

Die Diagnosesicherung erfolgt mittels Klinik und histologischer Sicherung. Auflichtmikroskopie, photographische Analyse und hochauflösende Sonographie können ergänzend eingesetzt werden.

### 1.7.1 Klinik

Maligne Melanome zeigen in den meisten Fällen vergleichbare morphologische Eigenschaften: Ihre Kontur ist unregelmäßig polyzyklisch durch das unterschiedlich schnelle Wachstum in verschiedene Richtungen. Die Begrenzung des Melanoms ist teils scharf,

bedingt durch oberflächliche Tumornester, und teils unscharf durch tiefer gelegene Tumornester. Die Melanomfarbe erstreckt sich von braun, schwarz, blau - grau über normal pigmentierte Haut bis hin zu weißlichen und roten Farbtönen. Ursächlich sind hier z.B. eine wechselnd starke Melaninproduktion, Entzündungen, Vaskularisationen oder Depigmentation durch fokale Rückbildung des Tumors. Die Oberflächenstruktur des malignen Melanoms ist unregelmäßig. Es kann flach, erhaben oder atrophisch sein und in späteren Stadien Sekundärveränderungen wie Ulzerationen, Schuppen, Erosionen oder Krusten aufweisen (64).

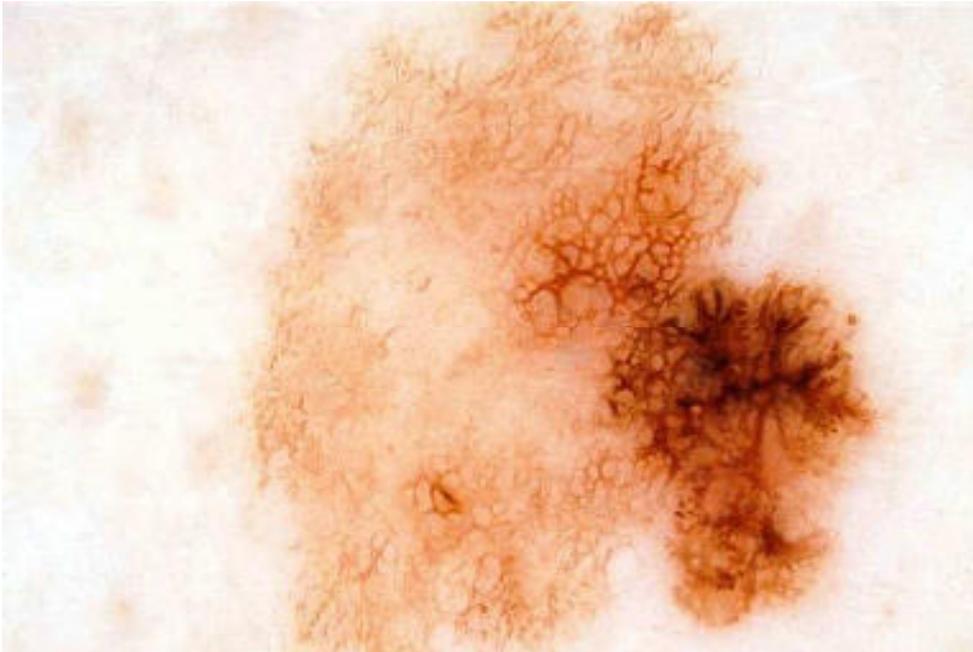
*Abbildung 1* Melanom



### **1.7.2 Auflichtmikroskopie**

Bei dieser Methode wird eine Lupe bzw. ein Stereomikroskop mit einem Immersionsölfilm auf die Haut aufgesetzt. Diese wird durch eine interne Lichtquelle beleuchtet. Durch den Immersionsölfilm wird die Reflexion des Lichtes an der Hautoberfläche stark herabgesetzt. Es ist daher möglich, Strukturen von der Epidermis bis in die papilläre Dermis zu analysieren (140, 178).

Abbildung 2 Melanom im Auflichtmikroskop



### 1.7.3 Hochauflösende Ultraschalldiagnostik

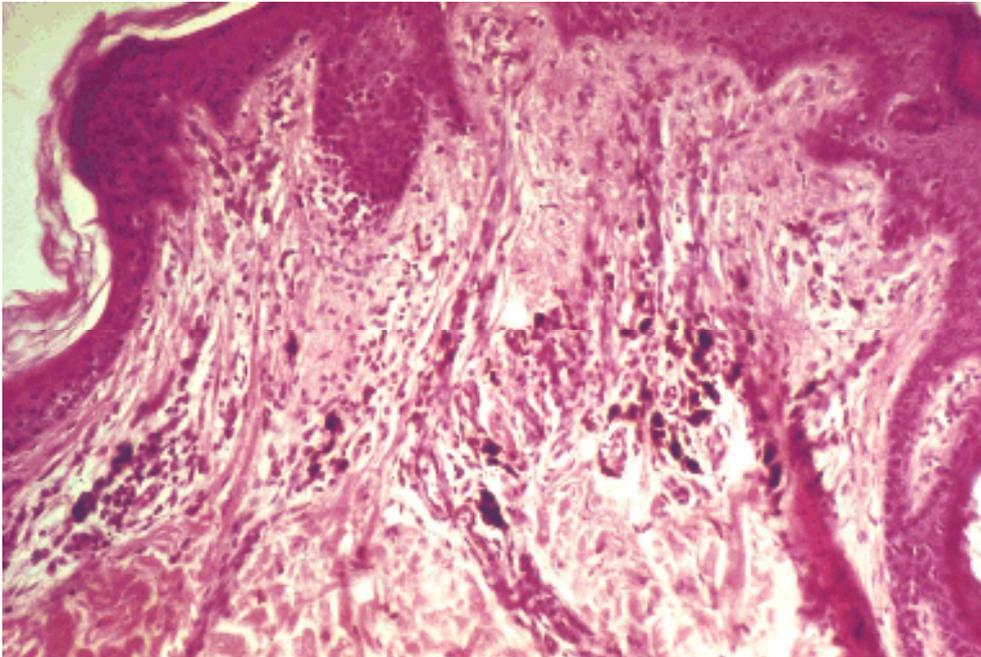
Mit 20 - 100 MHz - Sonden wird die Tumordicke bestimmt. In der Regel weist die präoperative Messung eine etwas größere Tumordicke auf als die Vermessung am histologischen Präparat, das durch Fixierung und Einbettung um mindestens 10 % schrumpft. Ein subtumorales, entzündliches Infiltrat kann aber auch eine größere Tumordicke vortäuschen. Manchmal entgehen aber auch kleine subtumorale Tumornester der sonographischen Detektion, so daß präoperativ eine zu geringe Tumordicke bestimmt wird (57). Die Entscheidung, wie umfangreich zu operieren ist, wird daher nicht von der Ultraschalldiagnostik abhängig gemacht, sondern richtet sich nach der vertikal gemessenen Tumordicke am histologischen Präparat.

### 1.7.4 Exzisionsbiopsie und Histologie

Bei klinisch eindeutigem Befund wird die Exzisionsbiopsie mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm in gesunder Haut in Leitungsanästhesie oder Vollnarkose durchgeführt. Die Biopsie führt mittels histologischer Parafinschnittuntersuchung in über 90 % der Fälle zu einer klaren Diagnose. Handelt es sich um histologisch unklare Tumoren oder vermutet man Melanommetastasen, so dient die immunophänotypische Charakterisierung (S-100, HMB-45 Antigen) der Entscheidung (97).

Bei Melanomen, die klinisch im Gesunden ohne Sicherheitsabstand exzidiert wurden, wird innerhalb kürzester Zeit, spätestens bis zu 4 Wochen nach der Diagnosestellung, nachexzidiert (weitere Exzisions - Richtlinien Kapitel 1.13.1.).

*Abbildung 3* Histologie eines Melanoms



### **1.8 Einteilung des malignen Melanoms in Subtypen**

Ende der 60-iger Jahre wurden von Clark und Mitarbeitern Kriterien zur Unterscheidung verschiedener klinisch - histologischer Subtypen des Melanoms aufgestellt (42).

Zunächst wurden nur drei Typen unterschieden: das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM) und das Lentigo - maligna Melanom (LMM). In den 70-iger Jahren kam schließlich als 4. Variante das akrolentiginöse Melanom (ALM) hinzu.

Der prozentuale Anteil der verschiedenen Subtypen am Gesamtspektrum und das mediane Alter, in dem der jeweilige Subtyp am häufigsten auftritt, sind in Tabelle 3 aufgelistet.

*Tabelle 3*      Prozentualer Anteil der klinischen Subtypen am Gesamtspektrum der Melanome

(Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983 - 1993)

<b>Typen</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>	<b>Medianes Alter</b>
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57 %	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	21 %	56 Jahre
Lentigo - maligna - Melanom	LMM	9 %	68 Jahre
Akrolentiginöses Melanom	ALM	4 %	63 Jahre

Das SSM zeigt eine primär radiale Wachstumstendenz, während das NM von Beginn an vertikal wächst und sich exophytisch wie auch frühzeitig invasiv in die Dermis ausbreitet. Beide Subtypen - SSM und NM - kommen bei Männern bevorzugt am Stamm und bei Frauen am häufigsten an den unteren Extremitäten vor. Das LMM manifestiert sich bei beiden Geschlechtern zu etwa 60 % am Kopf, da besonders im Gesicht.

Das ALM ist fast ausschließlich an Handflächen und Fußsohlen, aber auch subungual an Fingern und Zehen lokalisiert.

9 % aller Melanome können entweder keinem der vier Melanom - Typen zugeordnet werden, oder es handelt sich bei ihnen um Schleimhautmelanome, Melanome innerer Organe oder Aderhautmelanome.

Differenzialdiagnostisch muß man bei den einzelnen Hautveränderungen auch an andere Diagnosen als das maligne Melanom denken. Tabelle 4 gibt eine Übersicht.

*Tabelle 4* Differenzialdiagnosen zu den Subtypen des malignen Melanoms

<b>Subtypen</b>	<b>Differenzialdiagnosen</b>
<b>SSM</b>	Junktionsnävus, Verruca seborrhoeica, pigmentiertes Basaliom
<b>NM</b>	Pigmentiertes Basaliom, Histiozytom, thrombosiertes Angiom, Granuloma pyogenicum
<b>ALM</b>	Posttraumatische Blutung, Schmutzpigmentierung, Kaposi - Sarkom, Plattenepithelkarzinom, Plantarwarzen, Ekkrines Porom, Granuloma pyogenicum
<b>LLM</b>	Lentigo senilis und simplex, plane Verruca seborrhoeica, plane aktinische Keratose

### 1.9 Immunologie des malignen Melanoms (64)

Melanome sind von einem entzündlichen Infiltrat umgeben, das Ähnlichkeit mit dem einer Transplantatabstoßung besitzt. Es erfolgt jedoch keine Zerstörung des Tumors durch dieses Infiltrat, da er mit aktiven „escape - Mechanismen“ ausgestattet ist:

- Herabregulierung der MHC-I (durch das c-myc Onkogen). Hierdurch geht die Zielstruktur für zytotoxische Lymphozyten verloren, die Interaktion unterbleibt. IFN $\alpha$  und IFN $\gamma$  können die MHC-I Expression wieder herstellen.
- Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM I auf den Zellen und Produktion lösliche ICAMs I durch die Melanomzellen (induziert durch INF $\gamma$  und TNF $\alpha$  seitens der Entzündungszellen). Hierdurch wird die Bindung zytotoxischer T-Lymphozyten an den Tumorzellen nach dem Konkurrenzprinzip behindert.
- Unterlaufen der Immunabwehr durch antigene Heterogenität der Melanomzellen. Diese führt durch immunologische Selektion zum Auswachsen und Metastasieren antigenveränderter Klone. Tumorerfiltrierende Lymphozyten aus dem Primär-melanom können demnach kultivierte Tumorzellen aus diesem selbst, nicht aber solche aus Antigen-veränderten Metastasen abtöten.
- Induktion einer spezifischen Toleranz in CD4-Lymphozyten durch Expression von MHC II in Melanomzellen ohne gleichzeitige Expression des „kostimulatorischen Signals“ (B<sub>7</sub>).

## 1.10 Staging des malignen Melanoms

Nach der Exzisionsbiopsie und Histologie ist vor der Festlegung des therapeutischen Vorgehens eine eingehende Ausbreitungsdiagnostik erforderlich, da das Melanom grundsätzlich in der Lage ist, lymphogen oder hämatogen in jedes Organ und Gewebe zu metastasieren. Es kann dabei zu folgenden Metastasen kommen:

Satellitenmetastasen, In - Transit - Metastasen, Metastasen in den ableitenden oder sekundären Lymphknoten und Fernmetastasen, welche sich zumeist in Haut und Subkutis, Leber, Lunge, Knochen oder Cerebrum finden (15).

Durch das Auftreten von Metastasen verschlechtert sich die Prognose erheblich (siehe Kapitel 1.12). Die Ergebnisse der Ausbreitungsdiagnostik sind daher für das weitere Vorgehen besonders wichtig.

Folgende Untersuchungen werden im Rahmen einer Durchuntersuchung angewendet (170):

- Blutuntersuchung (Blutbild und Differenzialblutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, GOT, GPT,  $\gamma$  - GT, LDH, Kreatinin, Harnstoff)
- körperliche Untersuchung einschließlich Palpation der ableitenden Lymphwege und der Lymphknotenstationen
- Lymphknotenultraschall (vorrangig regionär)
- Röntgenthorax in 2 Ebenen
- Oberbauchultraschall
- Abdomen CT
- Schädel MR
- Knochenszintigramm
- PET

### **1.10.1 Sentinel node biopsy (SLND)**

Mitte der 80-iger Jahre hat sich als zusätzliche Untersuchung im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik die „sentinel node biopsy“ etabliert. Der erste Lymphknoten im Abstromgebiet des Melanoms wird markiert und exziiert. Histologische und immun-histologische Aufarbeitung in 4 µm dünnen Schnitten sollen Mikrometastasen aufdecken. Der drainierende Lymphknoten kann folgendermaßen dargestellt werden:

1. Präoperativ erfolgt eine Lymphabflußszintigraphie. Die ersten sich radioaktiv darstellenden Lymphknoten werden in Projektion auf die Haut markiert.
2. Vor Beginn der Operation wird Patentblau um das primäre Melanom oder bei einer Nachexzision um die Primärnarbe s.c. injiziert. Es kommt innerhalb von ca. 10 Minuten zur Anfärbung der ersten drainierenden Lymphknoten.
3. Die Lokalisation des drainierenden Lymphknotens wird zusätzlich intraoperativ mit einer Gammasonde bestätigt und auch am exziierten Präparat noch einmal bestimmt.

Es finden sich in bis zu 20 % „positive“ Lymphknoten (mit mikrometastatischen Tumornestern). Ein Lymphknotensprung (Befall des 2. oder 3. Lymphknotens ohne Befall des 1. Lymphknotens) erfolgt bei weniger als 2 % der Patienten (34). Bei „positivem“ Lymphknoten wird die vollständige Lymphadenektomie angestrebt. Zur Zeit läuft eine Studie der EORTC zur Evaluation der Wertigkeit der SLND. Die Ergebnisse sollen den Überlebensvorteil der Patienten mit ausschließlicher SLND vs. zweizeitiger umfassender Lymphadenektomie bei positivem Lymphknotenbefall darstellen.

### **1.10.2 Elektive Lymphknotendissektion (ELND)**

Die ELND wurde zum ersten Mal 1992 von Morton und Mitarbeitern in der Diagnostik des malignen Melanoms eingesetzt. Man ging davon aus, daß Melanomzellen vor einer allgemeinen Disseminierung zunächst in die regionären Lymphknoten metastasieren.

Anhand von Mikrometastasen sollte eine Lymphknotenbeteiligung möglichst frühzeitig erkannt werden.

Trotz einer negativen ELND kann es jedoch in 15 - 20 % zu unerwarteten Metastasen kommen. Der Nutzen der ELND bei Melanompatienten ohne klinischen Verdacht auf Metastasierung ist als nicht gesichert anzusehen (194). Die weniger invasive und damit risikoärmere SLND sollte der ELND vorgezogen werden (72).

Nach Untersuchungen der Hautklinik Hornheide kann eine ELND bei Männer mit einer TD > 1.5 mm im Kopf - Hals - Brust - Bereich und mit einer TD > 2.5 mm an Unterbauch und Extremitäten sowie bei Frauen mit einer TD > 2.5 mm im Kopf - Hals - Brust Bereich einen Vorteil haben (56). Andere Autoren empfehlen die ELND bei Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und Läsionen zwischen 1.5 und 4.00 mm Tumordicke aufweisen (75). Die ELND bleibt aber ein für das Überleben nicht relevantes Ausnahmeverfahren.

### **1.11 Klassifikation und Stadieneinteilung des malignen Melanoms**

Nach der histologischen Untersuchung des Primarius und der Ausbreitungsdiagnostik kann das maligne Melanom einem Stadium zugeordnet werden, welches die nachfolgende Therapie bestimmt. Die pT - Klassen werden nach der vertikalen Tumordicke nach Breslow (Kapitel 1.12.1) festgelegt, nur bei fehlender Tumordickenangabe wird der Invasionslevel nach Clark (Kapitel 1.12.2) in Anlehnung an die TNM - Klassifikation herangezogen. Satellitenmetastasen werden als pTa und In - Transit - Metastasen als pTb bezeichnet.

*Tabelle 5* Stadieneinteilung des MM nach den Empfehlungen der DDG

Stadium Ia	pT1 (< 0.75 mm)	N0	M0
Stadium Ib	pT2 (0.76-1.5 mm)	N0	M0
Stadium IIa	pT3 (1.51-4.0 mm)	N0	M0
Stadium IIb	pT4 (> 4 mm)	N0	M0
Stadium IIIa	pTa, pTb	N0	M0
Stadium IIIb	Jedes pT	N1, N2	M0
Stadium IV	Jedes pT	Jedes N	M1

*Tabelle 6* TNM - Klassifikation des Melanoms (UICC 1987 und gleichlautend UICC 1997)

<b>pT</b>	<b>Primärtumor</b>
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Primärtumor
pTis	Melanoma in situ (Clark - Level I)
pT1	Tumordicke < 0.75 mm und Clark - Level II
pT2	Tumordicke 0.76 - 1.5 mm und/oder Clark - Level III
pT3a	Tumordicke 1.51 - 3.0 mm und/oder Clark - Level IV
pT3b	Tumordicke 3.1 - 4.0 mm und /oder Clark - Level IV
pT4a	Tumordicke > 4 mm und/oder Clark - Level V
pT4b	Satelliten innerhalb von 2 cm vom Primärtumor

Bei Diskrepanz zwischen Tumordicke und Clark - Level richtet sich die pT - Kategorie nach dem jeweils ungünstigeren Befund.

<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase (n) 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten
N2	Metastase (n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten und/oder In - Transit - Metastasen
N2a	Metastasen mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
N2b	In - Transit - Metastasen
N2c	Metastase (n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung und In - Transit - Metastasen

In - Transit - Metastasen sind Metastasen der Haut oder Schleimhaut, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt sind, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen.

<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten
M1b	Viszerale Metastasen

*Tabelle 7* Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach UICC (UICC 1992)

Stadium I	pT1, pT2	N0	M0
Stadium II	pT3	N0	M0
Stadium III	pT4	N0	M0
	Jedes p	N1,N2	M0
Stadium IV	Jedes pT	Jedes N	M1

Seit 2000 wird von der AJCC eine neue Klassifikation mit Kriterien verwendet, welche besser die individuellen prognostischen Faktoren der einzelnen Patienten berücksichtigen sollen. Die Haupteinteilung des malignen Melanoms erfolgt nach vertikalem Tumordurchmesser (Breslow) und Ulzerationsgrad in der T-Klassifikation, die Eindringtiefe des Tumors in das Gewebe (Clark-Level) wird vernachlässigt. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das Verhältnis von makroskopisch befallenen zu mikroskopisch metastasierten Lymphknoten sowie eine Präsenz von Ulzerationen des Primarius werden in der N-Klassifikation beachtet. Ein Anstieg der Serum - LDH Werte wird in der M-Klassifizierung mit einbezogen. Patienten mit einem Melanom Stadium I, II und III werden einem höheren Stadium zugeordnet, wenn der Primarius ulzeriert ist. Befinden sich neben dem Primarius Satellitenmetastasen oder In - Transit -Metastasen, wird der Patient in das Stadium III eingeteilt.

Intraoperatives Lymphknoten mapping und SLND finden höhere Beachtung als in den vorangegangenen Stadieneinteilungen.

Die entgültige Entscheidung für den weltweiten Einsatz dieses neuen Systems wird noch erwartet (16, 71).

## 1.12 Prognose des malignen Melanoms

Die Prognose des Melanoms hat sich drastisch verbessert. Die 5 - Jahre – Überlebensrate lag vor 50 Jahren noch unter 20 %, heute beträgt sie ca. 80 %. Die deutlich gebeserte Gesamtprognose für das Kollektiv der Melanompatienten beruht auf der Früherkennung der Melanome, Aufklärungskampagnen, der gesteigerten Sensibilität der Patienten für Hautveränderungen und Screeninguntersuchungen, die heute Standard sind (165).

Die Prognose des malignen Melanoms hängt von der Invasionstiefe, dem Geschlecht, dem histologischen Melanomtyp und der Tumorlokalisation ab (32, 41).

*Tabelle 8* Tumorstadium und Prognose beim malignen Melanom

<b>Stadium</b>	<b>5-Jahre-Überlebensrate</b>
Ia	97 %
Ib	90 %
IIa	67 %
IIb	43 %
IIIa	28 %
IIIb	19 %
IV	3 %

### 1.12.1 Tumordicke nach Breslow

Im Jahre 1970 definierte Breslow die Tumordicke als maximale Ausdehnung des Tumors in Millimetern (32). Beim malignen Melanom kommt, nach heutigem Wissensstand, der Tumordicke nach Breslow die größte prognostische Bedeutung zu (15, 66, 79).

*Tabelle 9* Überlebenswahrscheinlichkeit für die ersten 5 Jahre nach einem MM  
entsprechend der vertikalen Tumordicke nach Breslow

<b>Tumordicke (mm)</b>	<b>5 - JÜR (%)</b>	<b>Risiko</b>
< 0.75	97 %	minimal
0.75 - 1.5	90 %	niedrig
1.5 - 4.00	67 %	mittel
> 4.00	< 50 %	hoch

### 1.12.2 Invasionstiefe nach Clark

Die Clark - Skala mißt die Eindringtiefe des Melanoms in Relation zu den betroffenen Hautschichten. Die 5 - Jahre - Überlebenquoten sind mit den „levels of invasion“ korreliert und reichen von 100 % bei einem Clark - Level I bis ca. 30 % bei einem Clark - Level V (42).

*Tabelle 10* Clark - Level entsprechend der Eindringtiefe des Melanoms

Level I	die Melanomzellen befinden sich nur in der Epidermis
Level II	die Basalmembran ist durchbrochen, die papilläre Dermis wird infiltriert
Level III	Tumorzellen erfüllen die gesamte papilläre Dermis
Level IV	Melanomzellen dringen in die retikuläre Dermis ein
Level V	die Tumordinfiltration reicht bis in die Subkutis

### 1.12.3 Geschlecht

Frauen weisen eine bessere Überlebensrate auf als Männer, wahrscheinlich beruhend auf dünnere Tumordicke und günstigere Lokalisationen (14).

### 1.12.4 Melanomtyp

<b>SSM</b>	günstige Prognose
<b>NM</b>	prognostisch ungünstigster Typ
<b>LMM</b>	günstigste Prognose
<b>ALM</b>	schlechte Prognose
<b>desmoplastisches M</b>	schlechte Prognose, da Ausdehnung entlang der Nerven

### **1.12.5 Tumorlokalisation**

Patienten mit Melanomen am Stamm, Kopf oder Hals haben eine ungünstigere Prognose als Patienten mit Melanomen an den Extremitäten.

### **1.13 Therapie des malignen Melanoms**

Die Therapie des malignen Melanoms richtet sich nach dem jeweils vorliegenden Tumorstadium (33).

#### **1.13.1 Exzision**

Die frühzeitige Exzision des malignen Melanoms stellt die wirksamste Behandlungsmaßnahme zur Vermeidung einer Progression der Erkrankung dar. Bei klinisch eindeutiger Diagnose eines malignen Melanoms wird zur primären Versorgung eine einzeitige Totalexzision mit adäquatem Sicherheitsabstand empfohlen. 1994 wurden von der Kommission „Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“ folgende Empfehlungen für die Exzision primärer maligner Melanome gegeben: In situ Melanome sollen mit einem Sicherheitsabstand von 0.5 cm, Melanome < 1 mm Tumordicke mit 1 cm Sicherheitsabstand, Melanome mit einer Tumordicke von 1 - 4 mm mit 2 cm Sicherheitsabstand und maligne Melanome mit einer Tumordicke von mehr als 4 mm mit einem weiten Sicherheitsabstand von 3 cm exzidiert werden.

Kann ein Melanom klinisch nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden, sollte zunächst eine operative Entfernung in toto ohne Sicherheitsabstand erfolgen. Bei histologischer Bestätigung des Melanomverdachts ist eine Nachexzision (zweizeitige Exzision) mit dem für die Tumordicke nötigen Sicherheitsabstand zu veranlassen. Die Nachexzision sollte so früh wie möglich, spätestens aber 4 Wochen nach dem ersten Eingriff durchgeführt werden. Im Allgemeinen wird für diese operativen Eingriffe die Lokalanästhesie, seltener eine Intubationsnarkose oder eine Leitungsanästhesie gewählt. Der Wundverschluß erfolgt als Primärverschluß oder wird mittels Verschiebelappenplastik oder Deckung mit Spalthaut- oder Vollhauttransplantat vorgenommen. Liegt das primäre Melanom z.B. in der Nähe des Auges oder Ohres, wird der Sicherheitsabstand unter größtmöglicher Einhaltung anatomischer Strukturen adaptiert. Melanome, die histologisch als LMM - Typ verifiziert werden, können bei inoperabler Tumorgröße oder in Rücksicht auf Alter

und Morbidität des Patienten der Radiatio zugeführt werden. Das LMM zeigt auf die Bestrahlung ein gutes Ansprechen. Bei subungualen Melanomen oder Melanomen an den Fingern oder Zehen hat man die Entfernung des Endphalangen oder des gesamten Strahls zurückgestellt. Sowie bei einem malignen Melanom im Bereich des Gesichtes, kann der Kompromiß eines verminderten Sicherheitsabstandes in Betracht gezogen werden. Eine Entfernung des malignen Melanoms mit CO<sub>2</sub> – Laser-therapie oder mit Kontaktkryotherapie ermöglicht nicht die exakte histologische Auf-arbeitung und wird daher von uns abgelehnt.

### **1.13.2 Hypertherme Extremitätenperfusion**

Treten vermehrt Satellitenmetastasen oder multiple In - Transit - Metastasen an den Extremitäten auf, so besteht eine Indikation für die hypertherme Extremitätenperfusion. Die betroffene Extremität wird bei dieser Methode einmal oder mehrfach mit hohen Dosen eines Zytostatikums perfundiert und die Stoffwechselaktivität der Zellen durch Erwärmung der Extremität auf eine Temperatur von 39° - 42° erhöht. Das Verfahren setzt das Anlegen eines extrakorporalen Kreislaufes für diese Extremität voraus. Operativ werden die Hauptarterie und die Hauptvene der Extremität mit einer Herz - Lungen - Maschine verbunden. Es können höhere Konzentrationen der Zytostatika wie z.B. Melphalan, Cisplatin oder Vincristin verwendet werden, als bei systemischer Behandlung möglich wären, da die systemische Belastung verringert wird. Der Einsatz der hyperthermen Extremitätenperfusion führt in 50 - 80 % zu einer vollständigen Remission (CR). Als mögliche Nebenwirkungen sind arterielle und venöse Schäden, persistierende Durchblutungsstörungen, Ödeme oder Schmerzen zu beachten.

### **1.13.3 Adjuvante Therapie**

Eine adjuvante Therapie erfolgt nach der chirurgischen Entfernung aller erkennbaren Tumormassen und soll das Risiko einer primären oder erneuten Metastasierung mindern und die Überlebenschance bessern. Die adjuvante Therapie wird primär bei malignen Melanomen mit hoher Metastasierungstendenz eingesetzt. Das körpereigene Immunsystem soll stimuliert werden, um mögliche zirkulierende Tumorzellen und Mikro-

metastasen abzuwehren. Zur Verfügung stehen die adjuvante Immuntherapie und die adjuvante Chemotherapie.

### **1.13.3.1 Adjuvante Immuntherapie**

Im Rahmen einer adjuvanten Immuntherapie soll sich das Abwehrsystem eines Melanompatienten durch die Stimulation einer spezifischen zellulären Immunantwort gegen die Melanomzellen richten. Vorhandene Tumorzellen sollen lysiert und so eine Tumorausbreitung verhindert werden. 3 Strategien kommen hier zur Anwendung:

- **Einsatz von definierten Zytokinen**

Zytokin - Monotherapien sind vielfach durchgeführt worden.  $\text{IFN}\alpha$  induziert die Expression von Tumor - assoziierten Antigenen und erhöht die Expression von HLA Klasse I Antigenen auf der Zelloberfläche der Melanomzellen. NK-Zellen, T-Lymphozyten und Monozyten werden durch  $\text{IFN}\alpha$  aktiviert. IL-2 induziert die Sekretion von Zytokinen ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN}\alpha$ , GM-CSF). Durch hohe Induktionsdosen von IL-2 wird zudem eine Heraufregulation der IL-2 Rezeptoren erreicht.

- **Spezifische Vakzinierung mit Melanomantigenen**

Die Vakzinierung ist ein medizinisches Procedere, welches mit der Identifikation von Tumor-assoziierten Antigenen (TAA) wie Melan-A und gp100 ihren Ursprung hatte (30). Cytotoxische Lymphozyten des am Melanom erkrankten Patienten werden durch die TAA angeregt, spezifische anti -Tumor Aktivität zu zeigen. Eine Immunreaktion, die Tumorzellen eliminiert und vor einem Relaps schützt, soll erreicht werden. Natürliche Adjuvantien einer antigen - spezifischen T - Zell - Antwort stellen die dendritischen Zellen dar (130). Die „Gedächtnisfunktion“ wird ausserdem durch synthetische Adjuvantien wie Zytokine (IL-2, IL-12), monoklonale Antikörper, Proteine, Peptide (MAGE, BAGE, GAGE, LAGE-1/ NY-ESO-1) oder rekombinante Viren erreicht, die co-stimulatorische Rezeptoren triggern (27).

- **Verabreichung von monoklonalen Antikörpern**

Auf die direkte Gabe von monoklonalen Antikörpern wurde in den 80-iger Jahren große Hoffnung gesetzt. Allerdings waren die Erfolge beim malignen Melanom eher mäßig.

### **1.13.3.2 Adjuvante Chemotherapie**

Dacarbazin (DTIC) hat sich als wirksamstes Zytostatikum in der Behandlung des malignen Melanoms etabliert. Bei der Monotherapie von Melanomen mit DTIC kam es zu Ansprechraten von 20 - 25 % (87, 93, 123). Es wird im Stadium II a (>1.5 mm) und im Stadium IV in der Kombination mit IFN $\alpha$  genutzt. Der therapeutische Benefit bleibt abzuwarten, da noch keine Ergebnisse zu einem längeren „follow up“ vorliegen. Im Stadium III b wurden Vindesin, Cisplatin, Carboplatin, Nitrosoureas und Vincaalcaloide eingesetzt.

### **1.13.4 Palliative Therapie**

Eine palliative Therapie wird bei Melanompatienten im Stadium IV durchgeführt. Eine Heilung des Patienten ist in diesem Stadium nicht mehr zu erwarten, aber es wird versucht, eine möglichst lange Remission zu erreichen. Für diese Zielsetzung kommen operative, radiologische und chemotherapeutische Maßnahmen in Frage. Ohne Behandlung überleben nach Diagnosestellung im Stadium IV weniger als 20 % der Patienten ein Jahr. Ist eine Remission oder SD nicht mehr möglich, sondern folgt der Progress, steht die Linderung von Beschwerden im Vordergrund. Der Patient soll eine möglichst hohe Lebensqualität behalten. Auch hier kommen operative, radiologische und chemotherapeutische Maßnahmen zum Einsatz.

- **Operative Therapie**

Die operative Therapie im Stadium IV kommt vorwiegend bei einzelnen oder wenigen Haut -, ZNS -, Lungen - oder Lymphknotenmetastasen in Frage. Primär wird eine vollständige operative Sanierung angestrebt. Dafür geeignet sind Metastasen in Cutis, Subcutis und Lymphknotenstationen. Im Bereich der Haut oder leicht zugänglichen Lokalisationen kann eine OP zur Tumormassenreduktion eingesetzt werden. Schwierige Lokalisationen wie singuläre Lungen - und Lebermetastasen kommen vorrangig bei persistierend singulärer Metastasierung oder bei SD für eine operative Therapie in Frage.

- **Strahlentherapie**

Das maligne Melanom spricht nur in begrenztem Umfang auf eine Strahlentherapie an. Das klinische Ansprechen hängt von der gesamten Strahlendosis, bei fraktioniertem Schema von der applizierten Einzeldosis und vor allem vom Tumervolumen ab. Metastasen mit einem Durchmesser bis zu 2 cm können bei adäquater Dosis in 80 - 100 % zur vollständigen Rückbildung gebracht werden. Bei Metastasen mit mehr als 4 cm Durchmesser ist die Ansprechrate kleiner als 50 %. Gute Ansprechraten werden bei Einzeldosen von > 5 Gy erzielt. Es werden Gesamtdosen von mindestens 30 - 50 Gy angestrebt. Der wichtigste Anwendungsbereich der Strahlentherapie sind Knochenmetastasen. Hier kann auch oftmals die Schmerzsymptomatik wirkungsvoll mitbehandelt werden. Das Entstehen pathologischer Frakturen wird durch die Behandlung gemindert. Bei intracerebraler Metastasierung sollten relativ hohe Dosen (> 5 Gy) kurz aufeinander folgend über einen relativ kurzen Zeitraum eingesetzt werden.

- **Chemotherapie**

Im Stadium IV wird hauptsächlich die systemische Chemotherapie angewandt. Dacarbazin (DTIC) wird hier als Monotherapeutikum genutzt. Die Ansprechrate liegt zwischen 20 - 25 %. DTIC zeigt im Vergleich zu anderen Zytostatika nur eine relativ geringe Organtoxizität. In äußerst seltenen Fällen kann DTIC ein Budd - Chiari - Syndrom oder eine mäßiggradige Alopezie verursachen. DTIC kommt auch bei vielen Polychemotherapien zum Einsatz. Die Kombination von Chemotherapeutika im Stadium IV kann, wie Studien an kleineren Kollektiven zeigen, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten gegenüber der Monotherapie führen. Es ist aber auch mit höherer Toxizität als in der Monotherapie zu rechnen (4, 108). Remissionsraten liegen zwischen 25 und 55 %. Studien, welche die Wirksamkeit des DTIC gegenüber Polychemotherapien prüfen, haben die Erfolge der Polychemotherapien nicht bestätigen können.

*Tabelle 11* Die Schemata der bei MM möglichen Polychemotherapien

<b>DVP-, CVD- oder Rosenzweig-Schema (auch von Legha publiziert)</b>	
DTIC (Dacarbazin)	450 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 + 8, alle 4 Wochen
Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 + 8, alle 4 Wochen
DDP (Cisplatin)	50 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 + 8, alle 4 Wochen
Anstelle von Vindesin ist auch Vinscristin oder Vinblastin einsetzbar	

<b>BVD-Schema</b>	
BCNU (Carmustin)	100 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1, alle 6 Wochen
Vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 + 4, alle 6 Wochen
DTIC (Dacarbazin)	150 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 - 5, alle 4 Wochen

<b>BHD-Schema</b>	
BCNU (Carmustin)	150 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1, alle 8 Wochen
Hydroxyurea	1500 mg/m <sup>2</sup> p.o., Tag 1 - 5, alle 4 Wochen
DTIC (Dacarbazin)	150 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 - 5, alle 4 Wochen

<b>BOLD-Schema</b>	
Bleomycin	15 IE i.v., Tag 1 + 4, alle 4 - 6 Wochen
Vincristin	1 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 + 5, alle 4 - 6 Wochen
CCNU (Lomustin)	80 mg/m <sup>2</sup> p.o., Tag 1, alle 4 - 6 Wochen
DTIC (Dacarbazin)	200 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 - 5, alle 4 - 6 Wochen

<b>McClay-Schema oder Dartmouth-Schema oder DBCT-Schema</b>	
DTIC (Dacarbazin)	220 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1 - 3, alle 4 Wochen
BCNU (Carmustin)	150 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1, alle 8 Wochen
DDP (Cisplatin)	25 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 - 3, alle 4 Wochen
Tamoxifen	2 x 20 mg p.o. täglich, 2 x 80 mg 7 Tage vor jedem Zyklus

Bei Vorliegen von cerebralen Metastasen ist Fotemustin das Standardpräparat. Hier zeigten i.v. Applikationen Ansprechraten zwischen 16 und 47 % (98). Des Weiteren kann im Stadium IV mit cerebraler Beteiligung Temozolomid gegeben werden (25).

## **1.14 Nachsorge**

Ziele der Nachsorge sind eine vollständige Rehabilitation des Melanompatienten, die psychosoziale Unterstützung und Untersuchungen im Hinblick auf ein möglichst frühzeitiges Erkennen von Progress bzw. Rezidiv. In den ersten 5 postoperativen Jahren ist die Nachsorge intensiv zu gestalten, da hier 90 % der Metastasen auftreten. Spätmetastasen sind jedoch nicht ungewöhnlich (112), so daß generell eine Nachsorge über 10 Jahre eingehalten wird.

Der betreuende Arzt ist gefordert, den Patienten in regelmäßigen Abständen gründlich zu untersuchen, Lymphknoten zu palpieren und regelmäßig Lymphknoten - Sonographien zu veranlassen. Blutuntersuchungen, Röntgen - Thorax, Abdomen - Sonographie, Schädel - CT und Knochenszintigraphie werden je nach Verlauf, Stadieneinteilung und Beschwerden genutzt.

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hat 1994 das in Tabelle 12 dargestellte Nachsorgeschema empfohlen (136).

*Tabelle 12* Nachsorge - Intervalle und zu veranlassende Untersuchungen nach Empfehlungen der DDG

<b>Risikogruppe</b>	<b>Klinische Untersuchung Inspektion und LK - Status</b>	<b>LK - Sonographie</b>	<b>Röntgenthorax</b>	<b>Abdomen - Sonographie</b>
Melanoma in - situ	1 x jährlich	---	---	---
MM mit niedrigem Risiko der Metastasierung; Stad. I + IIa (DDG)	Bis zum 3. - 5. Jahr alle 3 Mo danach alle 6 Mo	jährlich		
MM mit hohem Metastasierungsrisiko und MM mit regionären Metastasen; Stad. IIb und IIIa,b	Bis zum 3. - 5. Jahr alle 3 Mo danach alle 6 Mo	Bis zum 5. Jahr alle 6 Mo, danach jährlich		
MM mit Fernmetastasen Stad. IV	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf			

In Form von retrospektiver Analyse werden die Wertigkeit dieses Schemas wie auch der radiologischen Maßnahmen reevaluiert. Aussagekraft, Belastung für den Patienten und Kosten sind Faktoren, die den Einsatz der Maßnahmen bestimmen. Neue Leitlinien der DDG werden im Frühjahr 2003 erwartet.

## **2 INTERFERONE**

### **2.1 Definition**

Interferone sind spezifische Proteine, die von Zellen im Rahmen einer Immunantwort auf virale und bakterielle Infektionen sowie unter Einfluß zahlreicher antigener oder mitogener Stimuli (z.B. Lektine) gebildet werden (182).

### **2.2 Geschichte der Interferone**

1957 wurde Interferon (IFN) von den Virologen Alic Isaacs und Jean Lindenmann vom National Institute of Medical Research in Mill Hill, London, entdeckt. Die beiden Wissenschaftler studierten das Phänomen der viralen Interferenz. Sie infizierten Hühnereichorionallantoismembran mit Influenzaviren und stellten fest, daß es einen Faktor geben muß, der die Fähigkeit besitzt, Zellen vor einer nachfolgenden Infektion zu schützen. Isaacs und Lindenmann nannten diesen Faktor „Interferon“ (63, 90, 185). Isaacs fand heraus, daß IFN eine Speziespezifität besitzt.

Ion Gresser, ein amerikanischer Virologe, führte in den späten 60-iger Jahren am Laboratory of Viral Oncology in Villejuif, Frankreich, Untersuchungen an Mäusen durch, in denen er durch Viren Leukämien induziert hatte. Er stellte fest, daß aus Mäusehirn isoliertes IFN das Fortschreiten einer Leukämie verzögern oder sogar präventiv gegeben werden kann. In nachfolgenden Studien konnte er zeigen, daß hohe Interferondosen in Mäusen das Wachstum nicht - virusinduzierter Tumoren verhindern kann. Diese Ergebnisse veranlaßten 1971 Hans Strander aus Schweden dazu, IFN erstmals in Phase I Studien zur adjuvanten Behandlung von Osteosarkompatienten einzusetzen (78).

### **2.3 Klassifikation**

Interferone gehören zur Gruppe der Zytokine und sind eine Familie von Proteinen, die Interaktionen zwischen einer Reihe unterschiedlicher Zellen vermitteln und regulieren (35, 131).

Interferone lassen sich aufgrund ihrer molekularen und funktionellen Eigenschaften in drei Klassen unterteilen : IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  und IFN $\gamma$  (143, 194).

Zwei Polypeptidsegmente (Aminosäuren 28 - 40 und Aminosäuren 122 - 150) sind allen  $\alpha$  - und  $\beta$  - Interferonen gemeinsam. IFN $\gamma$  zeigt keine signifikante Homologie mit IFN $\alpha$  und IFN $\beta$ .

*Tabelle 13* Übersicht zu den humanen Interferonen

Interferon	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	IFN $\gamma$
Anzahl Gene	23	1	1
Genort (Chromosom)	9	9	12
Rezeptorort (Chromosom)	21	21	6
Molekulargewicht (kD)	$\approx$ 20	23	17-25
Aminosäuren	165 - 166	166	143
pH-Stabilität	stabil	stabil	labil
Zellherkunft	Monozyten, B-Zellen	Fibroblasten	T-Zellen
Induktoren	Virus	RNS Virus	Antigen Mitogen

**alpha - Interferone** werden nach Virusinduktion von B - Lymphozyten und Monozyten gebildet. Sie bestehen aus 165 - 166 Aminosäuren und haben ein Molekulargewicht von etwa 20 kD (17). Innerhalb der Klasse der alpha - Interferone sind aufgrund unterschiedlicher Aminosäuresequenzen mehr als 20 verschiedene Subtypen beschrieben worden (194). Sie werden als IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, etc. bezeichnet. Eine weitere Differenzierung von IFN $\alpha$ 2 ist durch eine Differenz einzelner Aminosäuren in der ansonsten gemeinsamen Polypeptidkette möglich.

Aufgrund der Positionen 23 und 24 ihrer Aminosäuresequenzen werden IFN $\alpha$ 2a, IFN $\alpha$ 2b und IFN $\alpha$ 2c unterschieden (51).

*Tabelle 14* Subtypen der  $\alpha$  - Interferone

Interferone	Position 23	Position 34
IFN $\alpha$ 2a	Lysin	Histidin
IFN $\alpha$ 2b	Arginin	Histidin
IFN $\alpha$ 2c	Arginin	Arginin

**Beta - Interferone** sind Glykoproteine, werden hauptsächlich von Fibroblasten synthetisiert, bestehen aus 166 Aminosäuren und haben ein Gewicht von 23 kD. Induktoren sind RNS und Viren.

**Gamma - Interferon** weist 143 Aminosäuren auf und hat ein Molekulargewicht von 17 - 25 kD. Es wird, induziert durch Antigene und Mitogene, von T - Zellen synthetisiert.

## **2.4 Allgemeines zur Wirkung der Interferone**

Interferone entfalten ihre Wirkung durch Bindung an spezifische Membranrezeptoren an der Zelloberfläche. Die alpha - und beta - Interferone haben einen gemeinsamen Rezeptor, dessen Genlocus auf Chromosom 21 lokalisiert ist. Der gamma - Interferonrezeptor wird durch ein Gen auf Chromosom 6 kodiert (143) (Tabelle 13). Die meisten Zellen weisen zwei verschiedene Rezeptortypen auf. Die Gesamtzahl an Rezeptoren (für  $\alpha$  und  $\beta$  oder  $\gamma$ ) pro Zelle kann zwischen 1000 und 10.000 variieren (174). Durch die Bindung an den jeweiligen Rezeptor werden verschiedene Effekte ausgelöst, wie zum Beispiel eine Steigerung der Expression von MHC - Peptiden und Tumor - assoziierten Antigenen auf der Zelloberfläche (135).

Die Interferonwirkungen sind auf vielfältige Weise miteinander verbunden (115). Für Interferone werden antivirale, antiproliferative und immunmodulierende Wirkungen beschrieben (69, 94, 175, 176). Sie haben Einfluß auf Wachstum, Differenzierung und Funktionen leukozytärer Subpopulationen und / oder ihrer hämatopoetischen Vorläuferzellen (85).

### **2.4.1 Wirkungsmechanismus des IFN $\alpha$**

- **Antivirale Wirkung**

Die antivirale Wirkung wird als Maß für die biologische Aktivität der Interferone verwendet (142). Der genaue Mechanismus der antiviralen Wirkung von IFN $\alpha$  ist nach wie vor ungeklärt. IFN $\alpha$  wirkt nicht direkt antiviral. Jedoch induziert IFN $\alpha$  die Inhibition der viralen Transkription und Translation.

Die Zeit bis zum Einsetzen der IFN $\alpha$  - Wirkung hängt direkt von der IFN $\alpha$  - Konzentration ab. Höhere Konzentrationen an IFN $\alpha$  bedingen eine rasche Hemmung der Virusreplikation. Niedrige IFN $\alpha$  - Konzentrationen bewirken eine verzögerte und verringerte Virussynthese im Sinne einer virustatischen Wirkung. Im Rahmen ihrer antiviralen Aktivität wurde die Induktion folgender Enzyme durch IFN $\alpha$  beschrieben (89, 110):

2'5' - Oligo - Adenylatsynthetase, Phosphodiesterase, Proteinkinase. Diese Enzyme stellen Inhibitoren der Proteinsynthese dar (62). Die Zelle wird gezwungen, entweder in die Ruhephase ( $G_0$ ) einzutreten oder ihren Teilungszyklus mit erheblich verminderter Geschwindigkeit fortzusetzen (48, 88).

Verschiedene Untersuchungen zeigen, daß der durch  $IFN\alpha$  - induzierte antivirale Effekt via Rezeptor - aktivierter Zellen auf Nachbarzellen übertragen werden kann, die noch nicht mit  $IFN\alpha$  in Berührung gekommen sind (169).

- **Antiproliferativer Effekt**

Die antitumorale Wirkung des  $IFN\alpha$  beruht vor allem auf antiproliferativen Effekten (176).  $IFN\alpha$  verlangsamt das Wachstum sowohl gesunder als auch maligner Zellen, indem es Phasen des Teilungszykluses verlängert (17). An der menschlichen lymphozytären Leukämiezelllinie RPMI - 8402 und an Osteosarkomzellen zeigt sich die stärkste Hemmung der Zellproliferation mit 80 - 100 %.

- **Immunmodulierende Wirkung**

Interferone sind in der Lage, verschiedene Immunreaktionen zu beeinflussen (116). Sie fördern die Ausschüttung weiterer Zytokine (GM-CSF, IL-2, IL-1, TNF) (18). Dadurch kann unter anderem Fieber ausgelöst werden. Je nach Dosis und Zeitpunkt der Verabreichung kann  $IFN\alpha$  Immunfunktionen stimulieren oder inhibieren, indem es die zyto-toxische Aktivität von verschiedenen Zellen (T-Lymphozyten, Killerzellen, Makrophagen) entweder intensiviert oder abschwächt (24, 103, 166, 184). Die immunmodulierende Wirkung des  $IFN\alpha$  auf Zellen spiegelt sich in einer Erhöhung der Oberflächenexpression von Histokompatibilitätsantigenen (HLA Klasse I) wieder. Diese Antigene gelten als eine entscheidende Komponente für die Erkennung maligner und virusinfizierter Zellen durch T - Zellen (20).

## **2.5 Pharmakokinetik von $IFN\alpha$**

Aufgrund des natürlichen proteolytischen Abbaus im Gastrointestinaltrakt ist nach oraler Verabreichung von Interferonen nicht mit einer meßbaren Serumkonzentration zu rechnen. Die Pharmakokinetik von  $IFN\alpha 2b$  wurde an gesunden männlichen Probanden

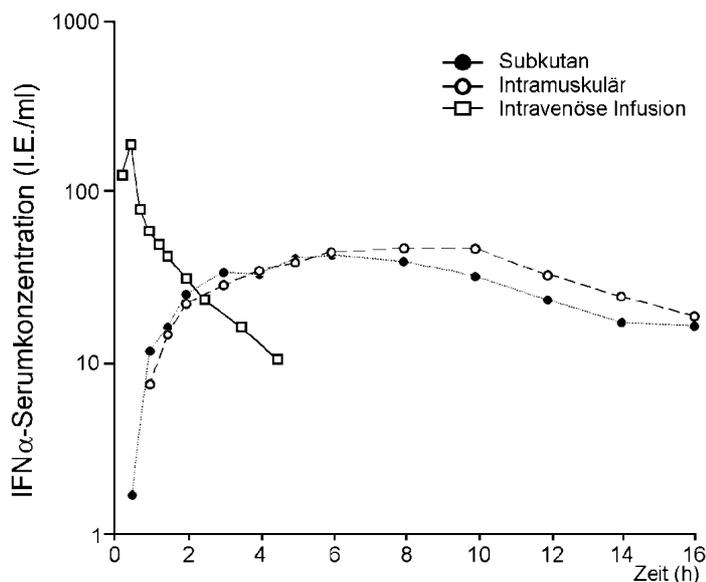
-getestet, die 5 Mio IE/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und 10 Mio IE als Einmaldosis subkutan, intramuskulär bzw. als 20 - minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen.

Die nach subkutaner und intramuskulärer Injektion gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. Serumhöchstwerte traten 3 - 12 Stunden nach Gabe der niedrigen Dosis auf und 6 - 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminations - Halbwertszeit von IFN $\alpha$  betrug für die niedrige Dosierung etwa 2 - 3 Stunden, für die hohe Dosis 6 - 8 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 - 24 Stunden nach der s.c. oder i.m. Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine Bioverfügbarkeit von 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die IFN $\alpha$  - Serumspiegel gegen Infusionsende (20 Minuten) ihre Höchstwerte (135 - 273 IE/ml), nahmen dann etwas rascher ab als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Wirkstoffes und waren 4 Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die biologische Halbwertszeit liegt für niedrige IFN $\alpha$  - Dosen (5 Mio IE/m<sup>2</sup> s.c.) bei 3 - 12 Stunden, für hohe IFN $\alpha$  - Dosen (10 Mio IE/ m<sup>2</sup> s.c.) bei 6 - 8 Stunden.

Abb. 4 zeigt die mittlere Serumkonzentration in Abhängigkeit vom Applikationsmodus nach einmaliger Injektion von IFN $\alpha$ 2a (5 Mio IE/m<sup>2</sup>) (Graphik von Essex Pharma).

Abbildung 4 Grafik Essex Pharma



Liquorgängigkeit: Untersuchungen mit teilweise gereinigtem, natürlichem oder rekombinantem IFN $\alpha$  ergaben, daß IFN $\alpha$  beim Menschen die Blut - Hirnschranke kaum überschreitet.

Da IFN $\alpha$  renal metabolisiert wird, stellen Funktionsstörungen der Nieren eine Kontraindikation in der Anwendung dar. Schwere Funktionsstörungen der Leber bedürfen einer genauen Überwachung der Leberwerte beim therapeutischen Einsatz von IFN $\alpha$ , auch wenn die Leber nur eine untergeordnete Rolle beim Katabolismus des IFN $\alpha$  spielt (29, 105).

## 2.6 Anwendungsgebiete der Interferone

Interferone finden ihre Anwendung in der Therapie verschiedener Erkrankungen. Tabelle 15 enthält eine Übersicht der Indikationen, für die Interferone zugelassen sind (7, 46, 129, 164, 181, 188, 193).

*Tabelle 15* Übersicht der Indikationen, für die Interferone zugelassen sind

<b>Interferon</b>	<b>Produktname</b>	<b>Zulassung</b>
IFN $\alpha$ 2a	Roferon <sup>®</sup>	Malignes Melanom Stad. II + III, Basaliom, Lymphome (CML, Myelom, CTCL, NHL), Kaposi - Sarkom, Nierenzellcarzinom, Hepatitis, Karzinoid, Condylomata accuminata
IFN $\alpha$ 2b	Intron A <sup>®</sup>	Malignes Melanom, Lymphome (CML, Myelom, follikuläres Lymphom), Haarzellenleukämie
IFN $\alpha$ 2a pegyliert IFN $\alpha$ 2b pegyliert	Pegasys <sup>®</sup> PegIntron <sup>®</sup>	Hepatitis
IFN alfacon - 1	Inferax <sup>®</sup>	Hepatitis
IFN $\beta$ 1a	Avonex <sup>®</sup> Rebif <sup>®</sup>	Multiple Sklerose
IFN $\beta$ 1b	Betaferon <sup>®</sup>	Multiple Sklerose
Humanes IFN $\beta$	Fiblaferon <sup>®</sup>	Condylomata accuminata
IFN $\gamma$ 1b	Imukin <sup>®</sup>	Septische Granulomatose

## 2.7 Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$ - Therapie

Während oder nach einer IFN $\alpha$  - Therapie können Nebenwirkungen auftreten. Die Stärke der Symptome ist dabei von der IFN $\alpha$  - Dosis, der Applikationsart, der Dauer der Applikation und der IFN $\alpha$  - Klasse abhängig. In Kasuistiken und Studien werden die

möglichen Nebenwirkungen beschrieben. Eine Übersicht möglicher Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$  - Therapie gibt Tabelle 16.

*Tabelle 16* Mögliche Nebenwirkungen während und/oder nach einer IFN $\alpha$ -Therapie

NW=Nebenwirkung

<b>Häufigste NW</b>	Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien
<b>Häufige NW</b>	Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, Übelkeit
<b>Gelegentliche NW</b>	Erbrechen, Diarrhöen, Gelenkschmerzen, Somnolenz, Schwindel, Mundtrockenheit, Alopezie (unspezifische), grippeähnliche Symptome, Rückenschmerzen, Depressionen, allgemeines Unwohlsein, Schmerzen, übermäßige Schweißabsonderung, Geschmacksveränderungen, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen, Hypotonie
<b>Seltene NW</b>	Schmerzen im Abdomen, Hautausschläge, Nervosität, Veränderungen an der Injektionsstelle, Parästhesien, Herpes simplex, Pruritus, Augenschmerzen, Hypakusis, Angstzustände, Nasenbluten, Husten, Pharyngitis, Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, Bewußtseinsstörungen, Gewichtsverlust, Gesichtssedeme, Dyspnoe, dyspeptische Beschwerden, Tachycardie, Hypertonie, gesteigerter Appetit, verminderte Libido, Hypästhesie, ungewöhnliche Geschmackswahrnehmungen, dünnflüssiger Stuhl, Zahnfleischbluten, Krämpfe in den Beinen, Neuropathie, Polyneuropathie, Rhabdomyolyse, Niereninsuffizienz, Hyper- oder Hypothyreoidismus, Hepatotoxizität
<b>Sehr seltene NW</b>	Nephrotisches Syndrom, Nierenversagen, sich verschlechternder Diabetes, Diabetes/Hyperglykämie, Herzischämie, Myocardinfarkt, Herzrhythmusstörungen
<b>Einzelfälle</b>	Netzhautblutungen, Cotton - whool Herde, Verschluß der Netzhautarterien bzw. - venen
<b>Laborchemische Veränderungen</b>	Abfall der Granulozyten und Leukozyten Abfall des Hämoglobins Abfall der Thrombozyten Anstieg der alkalischen Phosphatase Anstieg der LDH Anstieg des Serumkreatinins Anstieg des Serum - Harnstoffs Anstieg der SGPT/SGOT

(1, 6, 8, 37, 40, 65, 77, 82, 104, 113, 134, 137, 139, 145, 147, 148, 151, 158, 161, 172, 180, 191)

### **3 PATIENTEN UND METHODEN**

Von 11/1993 bis 2/2000 wurden insgesamt 98 onkologische Patienten, 87 aus der Hautklinik Münster und zusätzlich 11 Patienten aus Hornheide mit IFN $\alpha$  behandelt. Während in den ersten Jahren nur einzelne Patienten (1993 - 1995: 28 Patienten) IFN $\alpha$  - Injektionen erhielten, wurde IFN $\alpha$ 2a /2b ab 1996 zunehmend eingesetzt (1996 - 2000: 70 Patienten).

#### **3.1 Patienten**

Bei 98 Patienten wurde die Therapie einschließlich der Erfassung der Nebenwirkungen von IFN $\alpha$  (s. unten) dokumentiert. Bei 72 der 98 Patienten handelte es sich um Patienten, die an einem malignen Melanom erkrankt waren. 26 Patienten waren an einem Lymphom erkrankt. IFN $\alpha$  wurde entsprechend der aufgeführten Studienprotokolle (Tabelle 20) und auf Grund von Einzelfallentscheidungen (Kapitel 3.2.6) eingesetzt. Die Lymphompatienten (n = 26) wurden mit 3 x 9 Mio IE IFN $\alpha$  s.c./Woche therapiert.

#### **3.2 Methoden**

Bevor ein Patient im Rahmen einer Studie behandelt werden konnte, wurden entsprechend eines klinischen Standards unter Berücksichtigung von Ein – und Ausschlußkriterien (Tabelle 17) Staging, körperliche - und laborchemische Untersuchungen (Tabelle 18) veranlaßt. Waren alle Kriterien erfüllt und hatte der Patient schriftlich der IFN $\alpha$  - Therapie zugestimmt, so wurde diese nach dem jeweiligen Protokoll eingeleitet. Den Patienten wurde empfohlen, sich während der IFN $\alpha$  - Therapie zu schonen, vitamin- und eiweißreiche Kost zu sich zu nehmen, ausreichend Flüssigkeit zuzuführen oder gegebenenfalls auch elektrolythaltige Getränke zu trinken.

*Tabelle 17* Liste gemeinsamer Ein- und Ausschlusskriterien in Studien.  
 Einzelne Abweichungen werden im jeweiligen Kapitel ergänzt.

<b>Einschlusskriterien</b>
Alter zwischen 18 und 70 Jahren (bei gutem Allgemeinzustand bis 75 Jahre)
Therapiebeginn innerhalb 8 Wochen nach operativer Entfernung des Primärtumors
Karnofsky Index > 70 %
schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
bei Frauen: Konzeptionsschutz

<b>Ausschlusskriterien</b>
Alter < 18 Jahre bzw. > 70 Jahre
Therapiebeginn später als 8 Wochen nach der operativen Entfernung des Primärtumors
Karnofsky Index < 70 %
fehlende schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
fehlender Konzeptionsschutz, schwängere oder stillende Frauen
Vorliegen einer ernsthaften Begleiterkrankung, die in keinem Zusammenhang mit der neoplastischen Erkrankung steht
ZNS Erkrankungen
Vorliegen einer Autoimmunerkrankung
Myocardinfarkt innerhalb des letzten Jahres, manifeste Angina pectoris, dekompensierte Herz -/Lungenerkrankung
Vorliegen einer psychischen Erkrankung (z.B. Depression, Psychose)
nicht therapierte, nicht eingestellte Schilddrüsenerkrankung
Funktionsstörungen der Nieren (Kreatinin > 1,5 x oberer Norm)
Vorliegen einer Lebererkrankung (Bilirubin und Transaminasen > 1,5 x oberer Norm)
Myelosuppression
Gerinnungsstörung
Leukopenie unter 3.000/ $\mu$ l
Thrombocytopenie unter 100.000/ $\mu$ l
Anämie (Hämoglobin < 10 mg/dl)
vorangegangene Chemo - oder IFN - Therapie in den letzten 6 Monaten
bekannte Überempfindlichkeit gegen IFN und Humanalbumin
Zweitmalignome

*Tabelle 18* Laborchemische Parameter, die vor einer IFN $\alpha$  - Therapie bestimmt wurden

Blutbild	Glutamat - Pyruvat -Transaminase
Differenzial - Blutbild	Laktat - Dehydrogenase
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	$\gamma$ - Glutamyl - Transferase
Kreatinin	alkalische Phosphatase
Kreatininkinase	Hepatitis A, B, C Antikörper
Kreatininclearance	Schilddrüsenwerte
Elektrolyte	Schilddrüsen - Antikörper
Albumin	antinukleäre Antikörper
Glutamat - Oxalazetat - Transaminase	Gerinnungsstatus

Während der Therapie wurden 2 - 5 x täglich Blutdruck, Puls und Temperatur der Patienten gemessen. Das Gewicht der Patienten wurde bis zu 3 x pro Woche bestimmt.

### 3.2.1 ADO-Studie für high-risk MM

#### Studienleiter PD Dr. med. A. Hauschild, Kiel

Nach diesem Studienprotokoll wurden Melanompatienten im Stadium II b ( $\geq 1,5$  mm) behandelt. Die Therapie wurde mit IFN $\alpha$ 2b (Intron<sup>®</sup> A) durchgeführt. Die Studie wurde in 2 Arme eingeteilt. Patienten, die in **Arm A** therapiert wurden (n=8/15), erhielten in den ersten beiden Therapiewochen 5 x 10 Mio IE IFN $\alpha$ / m<sup>2</sup> i.v. pro Woche. In der 3. und 4. Woche wurde ihnen 5 x 10 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup>/pro Woche subcutan injiziert. Eine halbe Stunde vor der IFN $\alpha$  - Injektion erhielten die Patienten 500 - 1000 mg Ben-u-ron p.o. und zwei Stunden nach der IFN $\alpha$  Applikation 500 mg Ben-u-ron p.o. oder als Suppositorium. Nach Bedarf wurden 500/1000 mg Ben-u-ron, bis maximal 4 g Ben-u-ron pro Tag, gegeben. Nach diesen ersten vier Wochen IFN $\alpha$  - Therapie erhielten die Melanompatienten über weitere 23 Monate 3 x 3 Mio IE IFN $\alpha$  s.c./ Woche. **Arm B** der Hauschild-Studie wurde wie folgt durchgeführt: die Patienten dieser Gruppe (n=7/15) erhielten von Beginn an 3 x 3 Mio IE IFN $\alpha$  /Woche s.c. über 2 Jahre.

### 3.2.2 Studie R13-86

**Studienleiter Prof. Dr. med. T. A. Luger, Münster, Prof. Dr. R. Stadler, Minden**

Im Rahmen des Studienprotokolls R13-86 wurden Melanompatienten im Stadium II a/b und III b mit natürlichem IFN $\alpha$  (Alfanative<sup>®</sup>) behandelt. An der Universität Münster kamen 12 Patienten, die nach dem Studienprotokoll R13-86 behandelt wurden, in die Auswertung. Die Therapie begann mit 2 Zyklen DTIC im Abstand von 4 Wochen. Am Behandlungstag erhielten die Patienten zunächst um 8.00 Uhr über 2 Stunden 250 ml NaCl 0.9 % i.v.. Um 10.00 Uhr wurden eine Ampulle Zofran als langsamer Bolus i.v. und 150 mg Glucose 5 % über eine Stunde gegeben. Um 11.00 Uhr bekamen die Patienten 850 mg/m<sup>2</sup> DTIC in 150 ml NaCl 0,9 % gelöst über 15 Minuten i.v. appliziert. Nach der DTIC Gabe erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 4 Stunden 500 ml Sterofundin i.v.. Gegen 15.00 Uhr bekamen sie eine weitere Ampulle Zofran (8 mg) i.v.. Bei entsprechendem Bedarf war alle 8 Stunden ein Antiemetikum (Zofran als 4-8 mg Tablette p.o.) eingeplant. 8 Wochen nach der ersten DTIC Infusion wurde eine 6 - monatige Dauertherapie mit IFN $\alpha$  3 x/Woche eingeleitet. Den Patienten wurden 3 Mio IE IFN $\alpha$  an drei Tagen pro Woche (Montag, Mittwoch, Freitag) s.c. injiziert. Eine Stunde vor der IFN $\alpha$  - Gabe konnte bedarfsweise eine Ben-u-ron Tablette (500/1000 mg) p.o. gegeben werden. Die maximale Menge dieser Begleitmedikation war auf 4 g Ben-u-ron pro Tag beschränkt.

### 3.2.3 Palliative Chemotherapie im Stadium IV

**Studienleiter Prof. Dr. med. Tilgen, Saarbrücken**

Patienten, die eine Therapie nach dem „Tilgen - Protokoll“ erhielten (n=12), waren an einem malignen Melanom im Stadium IV erkrankt und wurden u. a. mit IFN $\alpha$ 2a (Roferon<sup>®</sup>) behandelt. 6 Patienten erhielten eine Behandlung mit DTIC und IFN $\alpha$  ohne IL-2 (Arm A), 6 Patienten wurde DTIC, IFN $\alpha$  und IL-2 (Arm B) verabreicht. Das genaue Therapieschema sah wie folgt aus:

- **Arm A**

Am ersten Therapietag um 8.00 Uhr bekamen die Melanompatienten 3 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> s.c. injiziert. Im Vorlauf wurden 250 ml NaCl 0,9 % i.v. gegeben. Um 9.00 Uhr wurden

eine Ampulle Zofran (8 mg) und anschließend 850 mg/m<sup>2</sup> DTIC i.v. verabreicht. Danach fand ein Nachlauf mit 500 ml G5 - Lösung über 2 Stunden statt. Um ca. 11.30 Uhr wurden erneut 3 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> s.c. gespritzt.

Vom 2. - 5. Therapietag erhielten die Patienten einmal pro Tag (8.00 Uhr) 3 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> s.c.. Als standardisierte Begleitmedikation wurde 1 Stunde vor jeder IFN $\alpha$  - Gabe eine Tablette Ben-u-ron p.o. (500 - 1000 mg) gegeben. Bei Bedarf des Patienten konnten zusätzlich 25 mg Amuno (1-0-1) verabreicht werden. In der 2. - 4. Woche jedes Zyklus wurden den Patienten an 3 Tagen der Woche (Montag, Mittwoch, Freitag) 5 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> jeweils einmal am Tag s.c. injiziert.

- **Arm B**

Die ersten beiden Therapietage der Patienten des Studienarms B waren in ihrem Ablauf mit den ersten beiden Therapietagen der Patienten aus Arm A identisch. Ab dem 3.Tag änderte sich das Procedere.

Die Melanompatienten in Arm B bekamen um 9.00 Uhr per Infusiomat über 24 Stunden eine Lösung aus 2000 ml NaCl 0,9 % + 40 mval KCl + 40 mg Lasix i.v.. Gleichzeitig begann eine umfassende Zytokintherapie. 3 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> wurden s.c. gespritzt. 5 Mio IE IL-2/m<sup>2</sup> gelöst in NaCl 0,9 % und 5 % Humanalbumin (30 ml) wurden über einen Perfusor mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/Stunde ab 9.00 Uhr verabreicht. Ab 12.00 Uhr bekamen die Patienten über den Perfusor 10 Mio IE IL-2/m<sup>2</sup> in NaCl 0,9 % und 5 % Humanalbumin (Gesamtmenge: 50 ml) über 24 Stunden mit 2 ml/Stunde i.v. infundiert. An diesem 3. Tag wurden alle 6 Stunden Blutdruck, Puls und Temperatur gemessen sowie die Flüssigkeitszufuhr und -abfuhr bilanziert.

Am 4. Therapietag bekamen die Patienten um 8.00 Uhr eine IFN $\alpha$  - Injektion s.c. mit 3 Mio IE/m<sup>2</sup> und um 16.00 Uhr 5 Mio IE IL-2/m<sup>2</sup> s.c.. Beide Medikamente wurden auch am 5. Therapietag jeweils in der gleichen Menge und zur gleichen Uhrzeit gegeben. Am 6. + 7. Tag erhielten die Patienten einmal am Tag eine Injektion mit 5 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> s.c.. Von der 2. - 4. Zykluswoche wurden den Patienten 3 x/Woche (Montag, Mittwoch, Freitag) jeweils 5 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> s.c. injiziert. Als Begleitmedikation wurden für die Patienten vor der Injektion eine Tablette Ben-u-ron p.o. oder 25 mg Amuno (1-0-1)

angeordnet. Bei Bedarf wurde entsprechend der Nebenwirkungen weitere Medikation veranlaßt (Tabelle 21).

### 3.2.4 ADO-Studie für MM im Stad. III b

**Studienleiter Prof. Dr. med. R. K. Garbe, Tübingen**

Patienten, die nach diesem Studienprotokoll der ADO behandelt werden sollten, wurden an Hand der Kriterien in Tabelle 17 und zusätzlich Tabelle 19 ausgewählt.

*Tabelle 19* Zusatzkriterien zur Teilnahme an der ADO Studie für MM Stad. IIIb  
Studienleiter Prof. Dr. med. R. K. Garbe

<b>Einschlußkriterien</b>	<b>Ausschlußkriterien</b>
histologisch gesichertes malignes Melanom Patienten nach Radikaloperation einer Erstmanifestation regionärer LK - Metastasen (Stad. IIIb, N1,2; M0)	Schleimhautmelanome oder okuläre Melanome; Vorliegen von Satelliten-, Intransit-, verbliebenen Lymphknoten - oder Fernmetastasen
Nachweis klinischer Tumorfreiheit	Nachweiß von Mikro - oder Makrometastasen bei einer „sentinel node biopsy“ oder elektiven Lymphknotendisektion

Patienten, die nach dem Protokoll dieser Studie behandelt wurden (n=5), waren an einem malignen Melanom im Stadium III erkrankt. Sie hatten histologisch nachweisbare regionäre Lymphknotenmetastasen und bei ihnen wurde vor der IFN $\alpha$  -Therapie eine radikale Lymphadenektomie der regionären Tumor - befallenen Lymphknotenareale durchgeführt. 3 Studienarme waren vorgesehen. **Arm A** erhielt keine adjuvante Behandlung. Patienten, die im Studien**arm B** behandelt wurden (n=2/5), erhielten und erhalten noch über 2 Jahre 3 x 3 Mio IE IFN $\alpha$ /Woche. Im **Arm C** (n=3/5) wurden die Patienten folgendermaßen adjuvant therapiert: 850 mg/m<sup>2</sup> DTIC in 150 ml NaCl 0,9 % wurde an Tag 1 im 1. - 6. Monat im Abstand von 4 Wochen pro Zyklus, im 7. - 12. Monat im Abstand von 6 Wochen/ pro Zyklus und vom 13. bis 24. Monat im Abstand von 8 Wochen pro Zyklus gegeben. Am Behandlungstag erfolgte um 8.00 Uhr eine Infusion von 250 ml NaCl 0,9 % i.v. über 2 Stunden. Danach wurden 8 mg Zofran (1 Ampulle) langsam als Bolus injiziert. Des weiteren erfolgte um 10.00 Uhr die Infusion von 150 ml Glucose 5 % über 1 Stunde i.v.. Um 11.00 Uhr bekamen die Patienten über 15 Minuten ihre individuell berechnete DTIC Dosis (850 mg DTIC/m<sup>2</sup> in 150 ml NaCl 0,9 % gelöst)

als Kurzinfusion. Ab 11.15 Uhr wurden über 4 Stunden 500 ml Sterofundin i.v. gegeben. Um ca. 15.00 Uhr erhielten die Melanompatienten 1 Ampulle Zofran (8 mg) i.v. und bei Bedarf alle 8 Stunden eine weitere Tablette Zofran (4 - 8 mg) p.o.. Zudem wurde in **Arm C** IFN $\alpha$  (Roferon<sup>®</sup>) vom 1 - 24. Monat durchgängig 3 x/Woche s.c. appliziert. Pro Injektion wurden 3 Mio IE IFN $\alpha$  gespritzt. Als Bedarfsmedikation erhielten die Patienten Ben-u-ron Tabletten (500 - 1000 mg) p.o.. Eine maximale Dosis von 4 g Ben-u-ron pro Tag sollte nicht überschritten werden.

### **3.2.5 ECOG Studie**

#### **Studienleiter MD JM Kirkwood, USA**

In diese Studie wurden Patienten im Melanomstadium II b bis III b aufgenommen. Als Therapiesubstanz wurde IFN $\alpha$ 2b (Intron<sup>®</sup> A) gewählt. Eine Patientin der WWU Münster und 8 Patienten aus Hornheide kamen in die Auswertung. Außer den Einschluß - und Ausschlusskriterien aus Tabelle 3.2.1 mußten die Patienten folgende Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen werden zu können:  $pt_4N_0M_0$  (TD > 4 mm) oder  $pt_xN_1-2M_0$  oder Lokalrezidiv oder Intransit -/ Satellitenmetastasen. In der Induktionsphase der Therapie (1.- 4. Woche) erhielten die Patienten 5 x/Woche 20 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> i.v.. Bei den ersten beiden IFN $\alpha$  - Infusionen in Woche 1 wurden nur 50 % der Solldosis (10 Mio IE/m<sup>2</sup>) gegeben. Ab der 3. Injektion wurde den Patienten 100 % der individuell berechneten Interferon - Dosis verabreicht.

Die Maximaldosis an IFN $\alpha$  wurde auf 40 Mio IE/d beschränkt. Ein Therapietag der Induktionsphase war wie folgt gestaffelt: ab 8.00 Uhr wurden über 2 Stunden 1000 ml NaCl 0,9 % i.v. infundiert. Um 9.30 Uhr erhielten die Patienten eine Ben-u-ron Tablette 1000 mg p.o. und um 10.00 Uhr eine Ampulle Zofran (8 mg) i.v. als langsamen Bolus. Um 10.00 Uhr erfolgte die Injektion von 20 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> i.v. über 20 Minuten. Als Nachlauf wurden 1000 - 2000 ml 0,9 % ige NaCl Lösung i.v. gegeben (über 12 - 24 Stunden). Alle 4 Stunden konnten die Patienten bei Bedarf eine Ben-u-ron Tablette p.o. erhalten, bis zu 4 g Ben-u-ron pro Tag.

Während der Induktionsphase wurde in der ersten Woche an Tag 1 - 5 täglich und danach 3 x/Woche eine Laboruntersuchung (Tabelle 18) und zusätzlich eine TSH - Bestimmung 1 x/Woche durchgeführt.

Nach der 4 - wöchigen Induktionsphase folgte die Erhaltungstherapie über 48 Wochen. Während dieser Zeit wurden den Melanompatienten 3 x/Woche 5 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> s.c. appliziert. Vor und nach jeder IFN $\alpha$  - Injektion bekamen die Patienten eine Tablette Ben-u-ron 500 mg p.o., welche auch als Bedarfsmedikation bis zu 4 g/d gegeben wurde. Im 2. Therapiemonat wurde 1 x/Woche eine Laboruntersuchung durchgeführt, mit Erhebung der Parameter aus Tabelle 18. Ab dem 3. Therapiemonat erfolgte dieser Check routinemäßig nur noch 1 x/Monat in der klinischen Ambulanz oder beim Hausarzt.

### **3.2.6 Individuelle Therapien**

19 Melanompatienten wurden nicht im Rahmen der Studien behandelt. Sie wurden aufgrund der Kriterien in Tabelle 17 wie Alter, fehlendes Einverständnis zur Studie, etc. ausgeschlossen.

Die Therapie dieser Patienten erfolgte bei 8 Patienten mit einem kombinierten Schema aus DTIC, IFN $\alpha$  und Tamoxifen. Am ersten Behandlungstag erfolgte ab 8.00 Uhr die Gabe von 250 ml NaCl 0,9 % i.v. über 2 Stunden. Danach wurde eine Ampulle Zofran (8 mg) langsam als Bolus i.v. injiziert. Ab 10.00 Uhr wurden 150 mg Glucose 5 % über 1 Stunde i.v. infundiert. Um 11.00 Uhr wurden den Patienten 850 mg DTIC/m<sup>2</sup>, in 150 ml NaCl 0,9 % gelöst, i.v. über 15 Minuten infundiert. Es folgte die Gabe von 500 ml Sterofundin i.v. über 4 Stunden. Um 15.00 Uhr wurde eine Ampulle Zofran (8 mg) injiziert. Bei Bedarf des Patienten wurde alle 8 Stunden eine Tablette Zofran (4 - 8 mg) p.o. gegeben. Vom 2. - 6. Therapietag wurden jeweils um 20.00 Uhr 6 Mio IE IFN $\alpha$  (Intron<sup>®</sup>A) s.c. verabreicht. Eine Stunde vor der IFN $\alpha$  - Injektion bekamen die Patienten 500/1000 mg Ben-u-ron als Tablette. Es wurden bei Bedarf der Patienten bis maximal 4 g Ben-u-ron pro Tag gegeben. Eine Woche vor jedem DTIC/IFN $\alpha$  Zyklus bis einschließlich des 1. Zyklustages wurde den Patienten Tamoxifen 2 x pro Tag p.o. verabreicht (80 mg - 0 - 80 mg). Vom 2. Zyklustag bis 1 Woche vor

dem nächsten Zyklus wurde Tamoxifen in der Dosierung 20 mg - 0 - 20 mg p.o. am Tag gegeben. Es erfolgte alle 4 Wochen ein Zyklus mit DTIC und IFN $\alpha$ .

1 Patient erhielt eine Immuntherapie mit 9 Mio IE IFN $\alpha$  s.c. 3 x/Woche und 6 Mio IE IL-2 3 x /Woche nach dem Enk - Schema (59).

10 Patienten erhielten eine Therapie von 3 x 3 bis maximal 3 x 10 Mio IE IFN $\alpha$ /Woche.

Tabelle 20: Übersicht der angewandten Therapieprotokolle

Studie	Interferon	Therapieschema
Kirkwood	IFN $\alpha$ 2b	5 x 20 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> /Wo i.v. über 4 Wo, danach 3 x 5 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> /Wo über 48 Wo
Garbe	IFN $\alpha$ 2a	3 x 3 Mio IE IFN/Wo + DTIC (850 mg/m <sup>2</sup> ) Tag 1 alle 28 Tage (Monat 1-6); alle 42 Tage (Monat 7-12); alle 56 Tage (Monat 13-24) über 2 Jahre vs. 2 Jahre 3 x 3 Mio IE IFN s.c./Wo vs. unbehandelte Kontrolle
R13-86	nIFN $\alpha$	DTIC 850 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1 alle 4 Wo (2 Zyklen), 3 x 3 Mio IE IFN/Wo s.c. über 6 Monate
Hauschild	IFN $\alpha$ 2b	5 x 10 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> /Wo i.v. (1.+2. Wo) s.c. (3.+4.Wo) danach 3 x 3 Mio IE IFN/Wo s.c. über 23 Mo vs. 3 x 3 Mio IE IFN/Wo s.c. jeweils über 2 Jahre
Tilgen	IFN $\alpha$ 2a	3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c., 850 mg/m <sup>2</sup> DTIC i.v., 3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c. Tag 1; 3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c. Tag 2-5; 3 x 5 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> /Wo s.c. 2.-4. Wo vs. 3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c., 850 mg/m <sup>2</sup> DTIC i.v., 3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c. Tag 1; 3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c. Tag 2; 3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c., 5 Mio IE/m <sup>2</sup> IL-2 i.v., 10 Mio IE/m <sup>2</sup> IL-2 i.v. Tag 3; 3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c., 5 Mio IE/m <sup>2</sup> IL-2 s.c. Tag 4+5; 5 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c. Tag 6+7; 3 x 3 Mio IE IFN/m <sup>2</sup> s.c. 2.-4. Wo
Individuelle Therapien	IFN $\alpha$	850 mg/m <sup>2</sup> DTIC i.v. Tag 1; 6 Mio IE IFN s.c. Tag 2-6; 2 x 80 mg Tamoxifen /Tag p.o. 1 Wo vor jedem DTIC/IFN Zyklus bis einschließlich 1. Tag, 2 x 20 mg Tamoxifen /Tag p.o. 2.Tag bis 1 Wo vor neuem Zyklus
	IFN $\alpha$	3 x 3 bis 3 x 10 Mio IE IFN/Wo s.c.
Enk	IFN $\alpha$	9 Mio IE IFN 4 x/Wo s.c., 3 x 6 Mio IE IL-2 s.c. über 2 Monate

### 3.3 Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$ - Therapie

Die Nebenwirkungen wurden in ihrer Stärke dokumentiert. Für die Behandlung der Nebenwirkungen waren Vorgaben ausgearbeitet worden (siehe Tabelle 21). Der Einsatz der Medikamente wurde entsprechend des jeweiligen Protokolls und bei Bedarf angeordnet. Wahlweise erfolgte eine Umstellung auf ein anderes Präparat aus der angegebenen bevorzugten Medikamentenliste.

Tabelle 21 Behandlung der IFN $\alpha$  - Nebenwirkungen.

Kontraindikationen, genaue Anwendung und NW sind entsprechend der Beipackzettel und Transfusionsrichtlinien zu beachten.

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Medikation/ Auswirkung auf die Therapie</b>
Fieber > 38.5° C	1000 mg Paracetamol (max. 4 g/d) 500 mg ASS (max. 1.5-3 g/d)
Übelkeit, Erbrechen	Paspertin - Tropfen Zofran/ Navoban p.o. oder i.v. Vomex A i.v. (2-6 Ampullen in 1000 ml NaCl)
antizipatorisches Erbrechen	Psyquil Supp., 1 Tablette Tavor
Arthralgien, Myalgien, Cephalgien	1000 mg Paracetamol (max. 1.5-3 g/d) Novalgin Tropfen oder Aspisol i.v. 400 mg Ibuprofen (max. 1200 mg/d) 50 mg Indometazin (max. 150 mg/d)
starker Schüttelfrost	500 mg ASS i.v. 1 Ampulle Dolantin in 100 ml NaCl i.v.
Oligurie < 40 mg	1000 ml NaCl + 40 mg Lasix + 40 mval KCl, Dopaminperfusor mit 1-3 $\mu$ g/kg/h
Capillary leak syndrome, Lungenödem	Lasix: 20-250 mg i.v. < 4 mg/min, O <sub>2</sub> -Gabe, ggf. Euphyllin 0,24 mg i.v., ggf. Sedierung mit Morphin sulf. 10 mg i.v. oder s.c.
Herzrhythmusstörungen	Intern. Konsil, Medikation je nach Diagnose, Therapieabbruch
Thrombozytopenie (< 20 Thrombozyt./ $\mu$ l oder Blutungszeichen)	Thrombozytenkonzentrate
Granulozytopenie (800/ $\mu$ l)	Neupogen s.c. 5 $\mu$ g/kg KG 1 Ampulle Leukomax
akute Anämie (< 7 g/d)	Transfusion von EK, Erythropoetin
Blutdruckabfall < 100 mg systolisch	Effortil Tropfen oder Humanalbumin 20 % (max. 6 x 100 ml/d)

Zur Vitalüberwachung der Patienten wurden 3 x täglich Puls - und Blutdruckkontrollen durchgeführt. Das Gewicht wurde 3 x/Woche kontrolliert.

Weitere mögliche Komplikationen bei einer IFN $\alpha$  - Therapie wie Rhabdomyolyse, Herzrhythmusstörungen, Hyperthyreose sowie die Ausbildung eines manifesten Diabetes mellitus wurden durch ständige Kontrolle der jeweiligen Parameter (Kreatininkinase, EKG, T3, T4, Glucosespiegel) möglichst frühzeitig in Betracht gezogen. Es wurde auf psychische Veränderungen der Patienten unter IFN $\alpha$  - Therapie von Stimmungsschwankungen bis depressiver Antriebslosigkeit und Suizidgedanken geachtet. Kam es bei einem Patienten im Rahmen der IFN $\alpha$  - Therapie zu Nebenwirkungen WHO° III, so wurde die IFN $\alpha$  - Dosis um 50 % reduziert. Im Einzelfall wurde die Therapie auch kurzzeitig ausgesetzt und nach Besserung der Symptome ein erneuter Therapieversuch gemacht. Bei Nebenwirkungen WHO° IV wurde die Therapie in jedem Fall abgebrochen.

Konnte eine kutane urtikarielle Nebenwirkung zeitlich nicht exakt dem IFN $\alpha$  zugeordnet werden, so wurde ein Episcratch -/ Intracutantest u. a. für IFN $\alpha$  durchgeführt. Der Test hat gezeigt, ob IFN $\alpha$  oder z.B. IL-2 für die Nebenwirkung verantwortlich war.

### **3.4 Episcratch -/ Intracutantest**

Hauttestung durch intracutane Applikation von Antigenen zum Nachweis einer Allergie durch Auslösung einer urticariellen Reaktion (Jucken, Erythem, Quaddelbildung) am Testort, die wir bei einem unserer Patienten als diagnostische Methode genutzt haben. Folgende Formen der Testung sind möglich:

- **Prick - Test:**

Internationales Standardverfahren zum Nachweis einer Typ - 1 - Allergie. Hierbei wird mit Hilfe einer Impflanzette oder einer Injektionsnadel oberflächlich in die Epidermis eingestochen, ohne dass eine Blutung entsteht. Auf die epidermale Öffnung wird ein Tropfen der antigenhaltigen Lösung gegeben. Die Testung erfolgt auf der Innenseite des Unterarmes.

- **Intradermaltest:**

Dieser Test wird bei negativem Pricktest aber weiter bestehendem Allergieverdacht durchgeführt. Eine geringe Menge (maximal 0.05 ml) einer wäßrigen Antigenlösung wird intracutan in das obere Korium der Rückenhaut injiziert.

- **Scratch - Test:**

Bei dieser Testung am Unterarm wird angefeuchtetes Rohmaterial für 20 Minuten im Bereich einer Hautstelle aufgebracht, die zuvor mit einer Impflanzette oder einem Skalpell eingeritzt wurde. Zur Vortestung und bei Verdacht auf eine starke Sensibilisierung wird ein kurzzeitiger (20 Minuten) offener oder okklusiver Epicutantest, eventuell auch der sogenannte Reibetest (kräftiges Reiben des Antigens über die Unterarmhaut) vorangestellt. Die Beurteilung der Hautreaktionen erfolgt nach 15 - 20 Minuten (Allergie vom Soforttyp) oder gegebenenfalls nach einigen Stunden (verzögerte Sofortreaktion) im Vergleich zu einer positiven und negativen Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung und Histaminlösung (0.1 - 0.01 %). Alle Intracutantests können bei hohem Sensibilisierungsgrad Fernreaktionen vom Typ I auslösen (Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, Urticaria, Angioödeme, anaphylaktischer Schock).

### 3.5 Dokumentation der IFN $\alpha$ - Nebenwirkungen

Für jeden der insgesamt 98 Patienten wurde ein Auswertungsbogen (s. unten) mit den IFN $\alpha$  - assoziierten Nebenwirkungen, die während der Therapie auftraten, erstellt. Die Ausprägung der Nebenwirkungen wurde vermerkt. Bei einigen Symptomen war eine Einteilung in WHO<sup>o</sup> I - IV möglich (Tabelle 22). Die übrigen Nebenwirkungen wurden in ihrer Stärke nach den Angaben der Patienten als „wenig“, „mäßig“ oder „stark“ dokumentiert.

*Tabelle 22*      Graduierung der Toxizität (nach WHO 1979)

N	= Normwert,	SVES	= supraventrikuläre Extrasystole,
nephrot.	= nephrotisches,	US	= Untersuchung,
Dysfkt.	= Dysfunktion,	symptomat.	= symptomatisch,
d	= Tage,	Dehydratat.	= Dehydratation,
Desquamat.	= Desquamationen		

	<b>WHO° 0</b>	<b>WHO° I</b>	<b>WHO° II</b>	<b>WHO° III</b>	<b>WHO° IV</b>
Hämoglobin (g/100 ml)	> = 11.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< = 6.5
Leukozyten (1000/ $\mu$ l)	> = 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< = 1.0
Granulozyten (1000/ $\mu$ l)	> = 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< = 0.5
Thrombozyten (1000/ $\mu$ l)	> = 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< = 25
Blutungen	keine	Petechien	geringer Blutverlust	beträchtlicher Blutverlust	gravierender Blutverlust
Bilirubin	< 1.25 x N	1.25 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
SGOT/SGPT	< 1.25 x N	1.25 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
alkalische Phosphatase	< 1.25 x N	1.25 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Mundschleimhaut	unverändert	Rötung, Wundsein	Rötung, Erosionen, kleine Geschwüre, feste Speisen möglich	Geschwüre, Flüssignahrung erforderlich	enterale Ernährung nicht möglich
Nausea/ Erbrechen	nicht vorhanden	Nausea	Erbrechen, vorübergehend	behandlungsbedürftiges Erbrechen	therapie-refraktäres Erbrechen
Diarrhoe	nicht vorhanden	vorübergehend, < 2 d	Mäßig > 2 d	beträchtlich, Therapie erforderlich	massiv, mit Hämorrhagie und/oder Dehydratation
Harnstoff.-N. ( $\mu$ mol/l)	< 1.25 x N	1.25 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Kreatinin ( $\mu$ mol/l)	< 1.25 x N	1.25 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Proteinurie	keine	< = 3 g/l	3.1 - 10 g/l	> 10 g/l	Nephrot. Syndrom
Hämaturie	keine	mikroskopisch	beträchtlich	beträchtlich + Gerinnsel	Obstruktion
Lunge	unverändert	Diskrete Veränderung	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	vollständige Ruhe erforderlich
Fieber	nicht vorhanden	< = 38° C	38° - 40° C	> 40° C	Fieber mit Blutdruckabfall
Allergie	nicht vor-	Ödem	Broncho	Broncho	anaphylak-

	handen		spasmus, parenterale Therapie nicht erforderlich	spasmus, parenterale Therapie erforderlich	tische Reaktion
Haut	unverändert	Erythem	trockene-Desquamat. Vesikulationen Pruritus	Feuchte Desquamat., Ulceration	Exfoliative Dermatitis, Nekrosen, chir. Therapie erforderlich
Haare	unverändert	minimaler Haarverlust	Mäßiger Haarverlust	Vollständige Alopezie, reversibel	Vollständige Alopezie, irreversibel
Infektion	keine	geringfügig	mäßig	beträchtlich	massiv mit RR-Abfall
Herzrhythmus	unverändert	Sinustachykardie > 100 in Ruhe	unifokale, SVES, Vorhofarrhythmie	Multifokale SVES	Ventrikuläre Tachykardie
Herzfunktion	unverändert	asymptomatisch, pathologischer EKG US-Befund	vorübergehend symptomat. Dysfunktion	symptomat. Dysfunktion auf Therapie ansprechend	symptomat. Dysfunktion therapie-refraktär
Perikarditis	keine	asymptomat. Erguß	symptomat. Erguß, Punktion nicht erforderlich	Tamponade, Punktion erforderlich	Tamponade operative Entlastung erforderlich
Bewußtsein	unverändert	vorübergehende Lethargie	Somnolenz < 50 % der Wachstunden	Somnolenz > 50 % der Wachstunden	Koma
Periphere Nerven	unverändert	Parästhesien und/oder abgeschwächte Sehnenreflexe	ausgeprägte Parästhesien und/oder mäßige Muskelschwäche	gravierende Parästhesien und/oder beträchtliche Einschränkung der Motorik	Lähmungen
Obstipation	nicht vorhanden	diskret	mäßig	Auftreibung des Leibes, Subileus	Auftreibung des Leibes, Erbrechen, Ileus
Schmerz	nicht vorhanden	diskret	mäßig	gravierend	therapie-refraktär

### 3.6 Auswertungsbogen

Auf dem Auswertungsbogen wurden Name, Alter, Geschlecht, Diagnose, Studienname, genaues Therapieschema, Therapiedauer und gegebenenfalls das Sterbedatum des Patienten vermerkt.

Zur Erfassung der Nebenwirkungen wurden die ambulanten und stationären Patientenakten sowie die Untersuchungsprotokolle der ambulanten Melanomnachsorge studiert. Es wurde überprüft und im Auswertungsbogen dokumentiert, ob im zeitlichen Zusammenhang mit der IFN $\alpha$  - Therapie Nebenwirkungen aufgetreten sind oder aggraviert waren, und in welcher Stärke die Nebenwirkungen auftraten.

Die Nebenwirkungen - wie sie auch in vorhandenen Publikationen beschrieben werden - sind auf dem Auswertungsbogen nach Gruppen geordnet worden.

Eine umfangreiche Liste von Symptomen und Laborparametern wurde differenziert. Nebenwirkungen, die in WHO° I - IV klassifiziert werden konnten, sind als solche gekennzeichnet worden.

*Tabelle 23* Grippe - ähnliche Symptome

Abgeschlagenheit	Kopfschmerzen
allgemeines Unwohlsein	Lustlosigkeit
Appetitlosigkeit	Müdigkeit
Fieber (WHO°)	Pharyngitis
Gliederschmerzen	Rückenschmerzen
Geschmacksveränderungen	Schlaflosigkeit
Gewichtsverlust	Schüttelfrost
Husten	Schwindel
Konzentrationsstörungen	

*Tabelle 24* Gastrointestinale Nebenwirkungen

Diarrhoe (WHO°)	gesteigerter Appetit
dyspeptische Beschwerden	Obstipation (WHO°)
Erbrechen (WHO°)	Übelkeit/Brechreiz

**Tabelle 25** Hepatotoxische Nebenwirkungen

Ikterus	SGOT/SGPT (WHO°)
Bilirubin (WHO°)	alkalische Phosphatase (WHO°)
γ - GT (WHO°)	LDH

**Tabelle 26** Kardio - pulmonale Nebenwirkungen

Angina pectoris	Hypertonie
Herz - Rhythmus (WHO°)	Hypotonie
Herz - Funktion (WHO°)	Herzinsuffizienz
Dyspnoe (WHO°)	Tachycardie
ARDS	Pericarditis (WHO°)

**Tabelle 27** Nebenwirkungen an Muskel -/Skelettsystem/Niere

Arthralgien	Rhabdomyolyse
Myalgien	Niereninsuffizienz
Kreatinin (WHO°)	Harnstoff (WHO°)
Kreatininkinase	Proteinurie (WHO°)
Myoglobin	Hämaturie (WHO°)

**Tabelle 28** Knochenmarks -/Blutbild -/vaskuläre Toxizität

Hämoglobin (WHO°)	Thrombozyten (WHO°)
Leukozyten (WHO°)	Blutungen (WHO°)
Granulozyten (WHO°)	Capillary leak Syndrom

**Tabelle 29** Störungen des Fett -/Glucose -/Schilddrüsenstoffwechsels

Hypertriglyzeridämie	Hypothyreose
diabetogene Stoffwechsellage	Hyperthyreose

**Tabelle 30** Neuro - psychiatrische Nebenwirkungen

Angstzustände	Reizbarkeit
Bewußtsein (WHO°)	periphere Nerven (WHO°)
Depression	Verwirrtheit/Desorientiertheit
Nervosität	Suizidalität

**Tabelle 31** Nebenwirkungen an den Augen

Hämorrhagien der Retina	N.opticus Neuropathie
Ischämische Retinopathie	Visusverlust
Cotton - whool - Herde	Xerophthalmie

**Tabelle 32** Autoimmunerkrankungen, AK = Antikörper

AK gegen T -/B - Lymphozyten	IFN - AK
Sarkoidose	Autoimmunthyroiditis
Dermatomyositis	Pemphigus vulgaris
Lupus erythematoses	Sklerodermie

Tabelle 33 Nebenwirkungen an der Haut und den Schleimhäuten

Allergie (WHO°)	Mundschleimhaut (WHO°)
Alopezie (WHO°)	Nasenbluten
Aphten	Nävi
Bullae	Nekrose
Raynaud - Syndrom	toxisch epidermale Nekrolyse
eosinophile Fasciitis	Oedeme
Erythema nodosum	Papeln
Flush	Parästhesien
Gesichtsödem	Herpes simplex
Glossitis	Pruritus
Hautveränderungen (WHO°)	Psoriasis vulgaris
Herpes labialis	Pusteln
Hypästhesien	seborrhoische Dermatitis
Hyperpigmentierung	Sicca - Syndrom
Konjunktivitis	Vasculitis
Lokalreaktionen an der Injektionsstelle	Hyperhidrose
Lichen - ruber - artige Exantheme	Ulcera
fleckförmige Veränderungen (Maculae)	Vitiligo
Mucositis	Zahnfleischbluten

Der Auswertungsbogen umfaßte 128 Nebenwirkungen, die bei einer Therapie mit IFN $\alpha$  auftreten können. Insgesamt wurden 72 Melanompatienten und 26 Lymphompatienten mit IFN $\alpha$  behandelt.

Im Gegensatz zu den Lymphompatienten erfolgte die Therapie der Melanompatienten mit unterschiedlich hoher IFN $\alpha$  - Dosierung. Daher wurde die Gruppe der Melanompatienten für die Auswertung dreifach unterteilt. Die Lymphompatienten bildeten eine einheitliche Gruppe. Jeder Patient hatte als Therapie eine Dosis von 3 x 9 Mio IE IFN $\alpha$ /Woche erhalten.

*Tabelle 34* Einteilung der Patienten in Behandlungsgruppen entsprechend der IFN $\alpha$  Dosis

<b>Gruppe I</b>	<b>Gruppe II</b>	<b>Gruppe III</b>
Behandlung mit 0 - 10 Mio IE IFN $\alpha$	Behandlung mit 11 - 20 Mio IE IFN $\alpha$	Behandlung mit > 20 Mio IE IFN $\alpha$

<b>Lymphompatienten</b>
Behandlung mit 3 x 9 Mio IE IFN $\alpha$ pro Woche

Die Resultate wurden nach Einteilung der Patienten in Gruppen (Tabelle 34) erstellt. In der jeweiligen Gruppe wurden die IFN $\alpha$  - Nebenwirkungen nach Qualität und Stärke beschrieben und gewertet. Das WHO - Grading diente als Haupteinteilung im Bezug auf die Stärke der jeweiligen Nebenwirkung.

Da es uns besonders wichtig war, die in vielen Publikationen erwähnten Nebenwirkungen in ihrer Quantität und Qualität gesondert darzustellen, haben wir eine weitere Unterteilung der Nebenwirkungen in WHO $^{\circ}$  I - II sowie WHO $^{\circ}$  III - IV vorgenommen.

## 4 RESULTATE

### 4.1 Nebenwirkungen WHO° I - II der IFN $\alpha$ - Therapie bei den Melanompatienten Gruppe I - III

In **Gruppe I** kam es während der Therapie (Dauer  $7 \pm 2.37$  Monate) zu folgenden Nebenwirkungen (Tabelle 35): 38 der 55 Patienten (69 %) entwickelten Grippe - ähnliche Symptome, 22 Patienten (40 %) Hautveränderungen, 28 Patienten (50 %) bekamen Beschwerden des Gastrointestinaltraktes, wobei es sich hauptsächlich um Übelkeit und Erbrechen handelte. 2 Patienten entwickelten eine leichte Obstipation. 14 Patienten (25 %) zeigten neuropsychiatrische Symptome wie leichte Reizbarkeit oder geringe Depressionen zu Beginn der IFN $\alpha$  - Therapie. 9 Patienten (16 %) entwickelten eine leichte Dyspnoe und eine Patientin (2 %) eine essentielle Hypertonie Stadium 2. Die Hypertonie führte jedoch nicht zu einem Therapieabbruch. 3 Patienten (5 %) zeigten am Anfang der Therapie eine essentielle Hypotonie mit einem RR systolisch  $< 100$  mm Hg. Bei einem dieser Patienten war eine Infusionstherapie nötig, um den Blutdruck zu stabilisieren. Die IFN $\alpha$  - Dosis wurde jedoch nicht vermindert und die Therapie nach dem Protokollschemata regelrecht beendet. Die 2. Patientin wurde nach den morgendlichen IFN $\alpha$  - Injektionen hypoton (90/60 mm Hg). Der Blutdruck stabilisierte sich im Laufe des Tages jedoch immer wieder auf reguläre Werte von 120/80 mm Hg. Der 3. Patient entwickelte nur nach der ersten IFN $\alpha$  - Injektion eine kurzzeitige Hypotonie, die nicht behandlungsbedürftig war und keinerlei Änderungen der Therapie erforderte.

Ein Patient (2 %) bekam kurz nach der ersten IFN $\alpha$  - Injektion Herzrasen, welches spontan rückläufig war und keiner Therapie bedurfte.

Bei einer Patientin (2 %) trat während des 4. IFN $\alpha$  - Zyklus‘ ein einseitiger Hörverlust auf. Die IFN $\alpha$  - Therapie wurde aufgrund dieser Nebenwirkung beendet. Das Hörvermögen der Patientin kehrte vollständig zurück.

Bei einer Patientin, die mit  $3 \times 3$  Mio IE IFN $\alpha$  behandelt wurde, zeigten sich 6 Monate nach regulärer Beendigung der IFN $\alpha$  - Therapie Drehschwindelattacken und eine cerebelläre Symptomatik (Ataxie). In einem MRT des Schädels wiesen hypodense Läsionen im Bereich des Hirnstamms auf möglicherweise abgelaufene Hirnstamm-

infarkte hin. Nach Rücksprache mit Neurologen und Radiologen konnte dieses vaskuläre Geschehen zeitlich nicht eindeutig der IFN $\alpha$  - Therapie zugeordnet werden. IFN $\alpha$  muß in diesem Zusammenhang aber als möglicher Triggerfaktor gesehen werden. Die cerebellären Symptome der Patientin persistieren.

Bei 25 Patienten (45 %) kam es zu laborchemischen Veränderungen Grad I - III, Blutbild, Muskel - und Skelettstoffwechsel, sowie Leber - und Nierenwerte betreffend (Tabelle 36). Bei einer Patientin stiegen - wie in Tabelle 36 aufgeführt - die Werte der Muskelenzyme während der Therapie, kurz vor dem geplanten Therapieende, auf WHO° II. Nach regelrechter, wie im Studienprotokoll geforderter, Beendigung der Therapie zeigten die Muskelenzyme Normwerte. Die Patientin leidet seit diesem Zeitpunkt an chronischen Muskel - und Knochenschmerzen. Kutane, neurologische und laborchemische Testungen bestätigten nicht den Verdacht einer Dermatomyositis. Das klinische Gesamtbild und positive Antikörper gegen Serotonin führten zur Diagnose eines Fibromyalgie - Syndroms.

*Tabelle 35* Nebenwirkungen in Gruppe I im Vergleich zum Gesamtspektrum

<b>SYMPTOME</b>	<b>Gesamtspektrum (72/72)</b>	<b>Gruppe I (55/72): 0 - 10 Mio IE IFN<math>\alpha</math></b>
Grippe - Symptome	52 (72 %)	38 (69 %)
Hautveränderungen	29 (40 %)	22 (40 %)
gastrointest. Beschwerden	38 (53 %)	28 (50 %)
neuropsych. Veränderungen	17 (24 %)	14 (25 %)
Dyspnoe	9 (12.5 %)	9 (16 %)
Hypertonie	2 (2.8 %)	1 (2 %)
Hypotonie	3 (4.2 %)	3 (5 %)
Arrhythmie	1 (1.4 %)	-
Tachycardie	1 (1.4 %)	1 (2 %)
Ataxie	1 (1.4 %)	1 (2 %)
laborchem. Veränderungen	35 (49 %)	25 (45 %)
einseitiger Hörverlust	1 (1.4 %)	1 (2 %)
Libidoverlust	1 (1.4 %)	-
Visusverlust	1 (1.4 %)	-

Tabelle 36 Laborchemische Veränderungen in Gruppe I

Laborchemische Veränderungen	Gesamtspektrum ( 72/ 72)	Gruppe I (55/72): 0 - 10 Mio IE IFN $\alpha$
KM-Suppression	27 (37.5 %)	19 (34.5 %)
Leberenzyme	19 (26.4 %)	10 (18.2 %)
Muskel-/ Skelettstoffwechsel	2 (2.8 %)	1 (2 %)
Nierenwerte	1 (1.4 %)	1 (2 %)

Abbildung 5 Makulo - papulöse Hautveränderung als lokale NW des IFN $\alpha$



In der **Patientengruppe II** (8 Patienten), die über einen Zeitraum von  $3.7 \pm 0.82$  Wochen behandelt wurde, kam es zu folgenden Nebenwirkungen (Tabelle 37): 6 Patienten (75 %) entwickelten grippale Beschwerden, bei 3 Patienten (37.5 %) kam es zu Hautveränderungen, weitere 5 Patienten (62,5 %) zeigten gastrointestinale Symptome und bei 3 Patienten (37.5 %) kam es zu neuropsychiatrischen Veränderungen, welche sich in Form von leichter Reizbarkeit, Nervosität und leichten Depressionen äußerten.

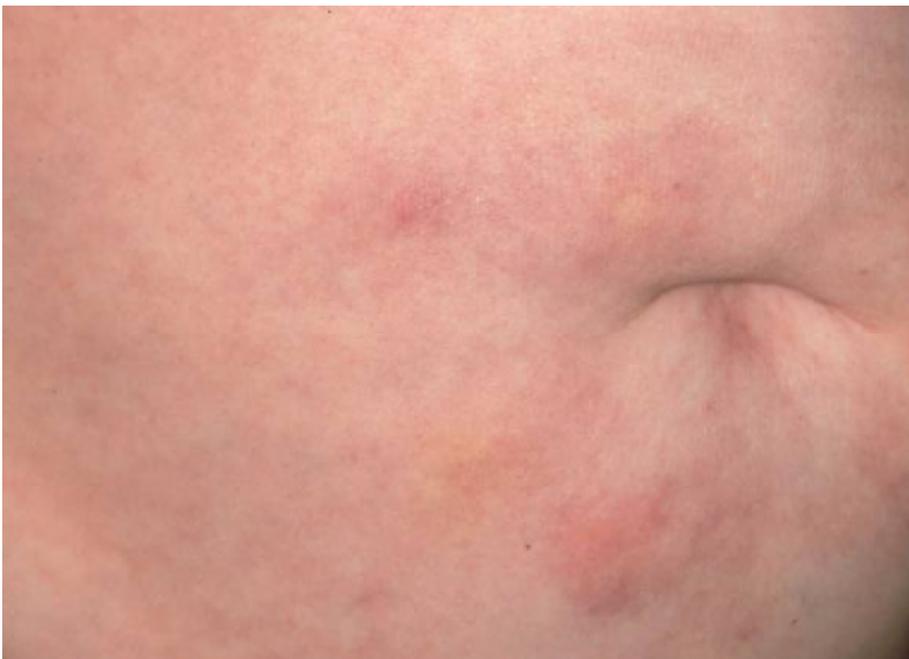
Ein Patient (12.5 %) entwickelte während der Therapie eine essentielle Hypertonie Stadium III, die trotz intensiver Behandlung nicht eingestellt werden konnte und zum Therapieabbruch führte. Ein anderer Patient (12.5 %) gab nach der ersten IFN $\alpha$  - Injektion „Herzstolpern“ an. Eine Arrhythmie wurde durch den behandelnden Internisten ausgeschlossen. Der Patient gab bei den nachfolgenden IFN $\alpha$  - Injektionen keine weiteren derartigen Beschwerden an.

Die Leberwerte wurden bei 2 Patienten (25 %) durch die IFN $\alpha$  - Therapie beeinflusst.  
Die Patienten entwickelten GOT - Werte WHO° II.

*Tabelle 37* Nebenwirkungen in Gruppe II im Vergleich zum Gesamtspektrum

<b>SYMPTOME</b>	<b>Gesamtspektrum (72/72)</b>	<b>Gruppe II (8/72): 11 - 20 Mio IE IFN<math>\alpha</math></b>
Grippe - Symptome	52 (72 %)	6 (75 %)
Hautveränderungen	29 (40 %)	3 (37.5 %)
gastrointest. Beschwerden	38 (53 %)	5 (62.5 %)
neuropsych. Veränderungen	17 (24 %)	3 (37.5 %)
Dyspnoe	9 (12.5 %)	-
Hypertonie	2 (2.8 %)	1 (12.5 %)
Hypotonie	3 (4.2 %)	-
Tachycardie	1 (1.4 %)	-
Arrhythmie	1 (1.4 %)	1 (12.5 %)
laborchem. Veränderungen	35 (49 %)	2 (25 %)
eins. Hörverlust	1 (1.4 %)	-
Libidoverlust	1 (1.4 %)	-
Visusverlust	1 (1.4 %)	-
Ataxie	1 (2 %)	-

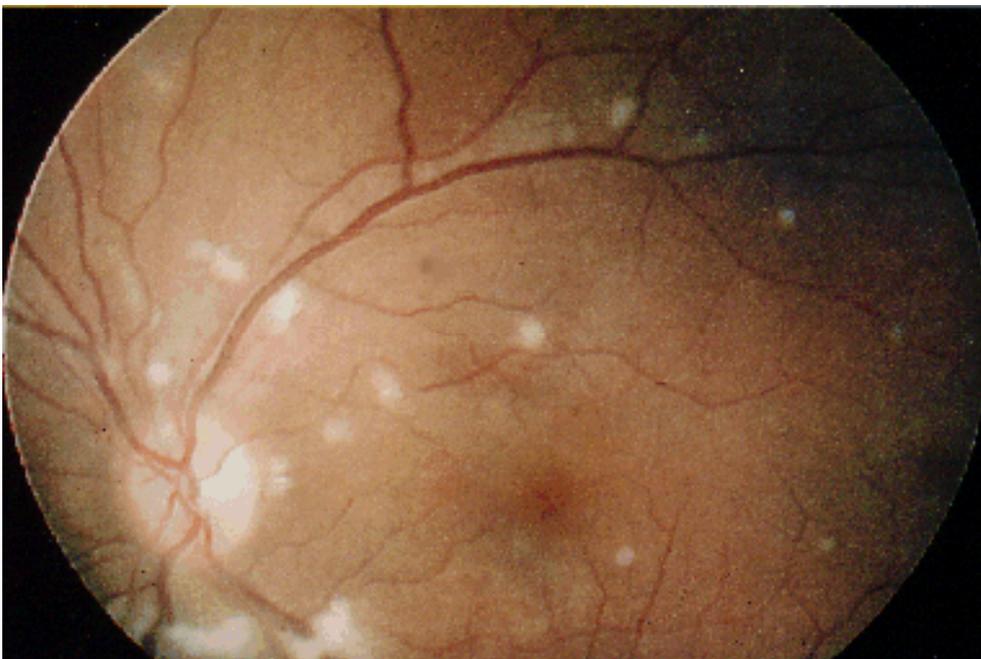
*Abbildung 6* Erythematös - pruriforme Hautreaktion nach IFN $\alpha$  - Injektion bei einem Patienten aus Gruppe II



Die **Gruppe III** wurde durchschnittlich  $3 \pm 1.13$  Wochen mit IFN $\alpha$  behandelt. In dieser Zeit traten in 8 Fällen (88.8 %) Grippe - ähnliche Beschwerden auf. Ein Patient der Gruppe III litt unter einem mäßig ausgeprägten Fatigue - Syndrom. Eine Dosisreduktion war hier jedoch nicht erforderlich, da eine spontane Besserung noch unter Beibehaltung der Dosis auftrat. 4 Patienten (44.4 %) bekamen Hautveränderungen wie leichte Rötung an der Injektionsstelle oder trockene Desquamationen.

5 Patienten (55.5 %) zeigten gastrointestinale Symptome, ein Patient (11.1 %) litt an einem Libidoverlust. Bei 8 Patienten (88.8 %) kam es zu Veränderungen des Blutbildes, in einem Fall zu einer Erhöhung der Muskelenzyme und bei 7 Patienten (77.7 %) zu einer Erhöhung der Leberwerte (2 x WHO° II, 5 x WHO° III). Eine Patientin (11.1 %) entwickelte während der Therapie einen reversiblen einseitigen Visusverlust durch Augenhintergrund - Veränderungen (Cotton - whool - Herde), welche zum Abbruch der Therapie führten. Die Visusminderung ist vollständig reversibel.

*Abbildung 7* Aufnahme des Augenhintergrundes bei einer Patientin aus Gruppe III



Die laborchemischen Veränderungen in Gruppe III (aufgeführt in Tabelle 39) traten in den ersten Tagen der IFN $\alpha$  - Therapie auf und normalisierten sich nach 2 - 3 Tagen wieder. Sie führten bei keinem der Patienten zu einer Dosisreduktion oder zu einem Therapieabbruch.

*Tabelle 38* Nebenwirkungen in Gruppe III im Vergleich zum Gesamtspektrum

<b>SYMPTOME</b>	<b>Gesamtspektrum (72/72)</b>	<b>Gruppe III (9/72): &gt; 20 Mio IE IFN<math>\alpha</math></b>
Grippe - Symptome	52 (72 %)	8 (88.8 %)
Hautveränderungen	29 (40 %)	4 (44.4 %)
gastrointest. Beschwerden	38 (53 %)	5 (55.5 %)
neuropsych. Veränderungen	17 (24 %)	-
Dyspnoe	9 (12.5 %)	-
Hypertonie	2 (2.8 %)	-
Hypotonie	3 (4.2 %)	-
Tachycardie	1 (1.4 %)	-
Arrhythmie	1 (1.4 %)	-
laborchem. Veränderungen	35 (49 %)	8 (88.8 %)
eins. Hörverlust	1 (1.4 %)	-
Libidoverlust	1 (1.4 %)	1 (11.1 %)
Visusverlust	1 (1.4 %)	1 (11.1 %)

*Tabelle 39* Laborchemische Veränderungen in Gruppe III

<b>Laborchemische Veränderungen</b>	<b>Gesamtspektrum ( 72/72)</b>	<b>Gruppe III (9/72): &gt; 20 Mio IIFN<math>\alpha</math></b>
KM-Suppression	27 (37.5 %)	8 (88.8 %)
Leberenzyme	19(26.4 %)	7 (77.7 %)
Muskel -/ Skelettstoffwechsel	2 (2.8 %)	1 (11.1 %)
Nierenwerte	1 (1.4 %)	-

## **4.2 Nebenwirkungen WHO ° III - IV der IFN $\alpha$ - Therapie bei Melanompatienten der Gruppe I - III**

### **4.2.1 Grippe - ähnliche Symptome**

Die Liste der Nebenwirkungen in der **Gruppe I** (n=55) umfaßte starke grippale Symptome (Tabelle 40), die sich bei 2 Patienten in Form eines allgemeinen Unwohlseins äußerten. 2 Patienten gaben während der Behandlung Abgeschlagenheit an, 2 Patienten litten an Konzentrationsstörungen, 2 Patienten hatten behandlungsbedürftige Cephalgien, 2 Patienten Fieber bis 40° Celsius und 1 Patient entwickelte eine starke Lustlosigkeit.

Ein Patient hatte starken Schüttelfrost, 4 Patienten entwickelten eine ausgeprägte Müdigkeit, 3 Patienten Appetitlosigkeit (mit Gewichtsverlust bis zu 1,5 kg).

Die aufgeführten Symptome waren zu Beginn der IFN $\alpha$  - Behandlung zu beobachten und verschwanden vereinzelt nach den ersten Therapietagen spontan oder waren im weiteren Verlauf in ihrer Ausprägung vermindert. Den Patienten mit Fiebersymptomatik wurde durch eine gezielte Behandlung geholfen, um die Therapie unverändert beibehalten zu können.

Ein Patient mußte wegen neu aufgetretener Durchschlafstörungen behandelt werden. Eine zusätzliche Medikation, ohne Änderung der IFN $\alpha$  - Dosis, führte zur Besserung der Symptome.

In **Gruppe II** (n=8) trat bei einem Patienten ein starker Schüttelfrost auf. Bereits bei der 3. IFN $\alpha$  - Injektion wurde kein Schüttelfrost mehr von dem Patienten angegeben.

Auch in **Gruppe III** entwickelte sich bei einem Patienten eine ausgeprägte Müdigkeit, ein 2. Patient mußte wegen ausgeprägter Schlaflosigkeit behandelt werden.

Tabelle 40 Grippale Nebenwirkungen in ihrer Ausprägung in den Gruppen I - III

Grippe - Symptome	Gesamt- spektrum (72/ 72)	Gruppe I: 0 – 10 Mio IE IFN $\alpha$ (55/72)	Gruppe II: 11 - 20 Mio IE IFN $\alpha$ (8/72)	Gruppe III: > 20 Mio IE IFN $\alpha$ (9/72)
Abgeschlagenheit	31 (43 %)	Wenig: 5 Mäßig: 18 <b>Stark: 2</b>	Wenig: 1 Mäßig: 1	Wenig: 1 Mäßig: 3
allgemeines Unwohlsein	9 (12.5 %)	Wenig: 3 Mäßig: 4 <b>Stark 2</b>		Mäßig: 1
Appetitlosigkeit	22 (30 %)	Wenig: 4 Mäßig: 10		Wenig: 4 Mäßig: 1
Fieber	28 (39 %)	WHO°1: 8 WHO°2: 7 <b>WHO°3: 2</b>	WHO°1: 3 WHO°2: 2	WHO°1: 4 WHO°2: 2
Gliederschmerzen	27 (37.5 %)	Wenig: 6 Mäßig: 8	Wenig: 1 Mäßig: 4	Wenig: 4 Mäßig: 4
Geschmacks- veränderungen	4 (5.6 %)	3		1
Gewichtsverlust	5 (7 %)	Wenig: 2 Mäßig: 3		
Heiserkeit	1 (1.4 %)	Wenig: 1		
Husten	3 (4.2 %)	Wenig: 2 Mäßig: 1		
Konzentrations- störungen	11 (15.3 %)	Wenig: 4 Mäßig: 3 <b>Stark: 2</b>		Wenig: 1 Mäßig: 1
Cephalgien	20 (27.8 %)	Wenig: 4 Mäßig: 6 <b>Stark: 2</b>	Wenig: 1 Mäßig: 2	Wenig: 1 Mäßig: 4
Lustlosigkeit	6 (8.3 %)	Wenig: 2 Mäßig: 3 <b>Stark: 1</b>		
Müdigkeit	23 (32 %)	Wenig: 3 Mäßig: 6 <b>Stark: 4</b>	Wenig: 1	Mäßig: 8 <b>Stark: 1</b>
Myalgien	7 (9.7 %)	Wenig: 3	Mäßig: 2	Wenig: 1 Mäßig: 1
Pharyngitis	3 (4.2 %)	Wenig: 3		
Rückenschmerzen	4 (5.6 %)	Wenig: 2		Mäßig: 2
Schlaflosigkeit	12 (16.7 %)	Wenig: 6 Mäßig: 4 <b>Stark: 1</b>		
Schüttelfrost	26 (36 %)	Wenig: 11 Mäßig: 10 <b>Stark: 1</b>	<b>Stark: 1</b>	
Schwindel	4 (5.6 %)	Wenig: 3 Mäßig: 1		

#### 4.2.2 Hautveränderungen

In der **Gruppe I** trat in 2 Fällen ein disseminierter Pruritus auf. Bei 4 Patienten kam es zu pathologischer Hyperhidrose.

Bei einem Patienten kam es innerhalb der ersten beiden Therapiewochen zum Auftreten erythematöser, z.T. pruriginöser Hautveränderungen an den Oberschenkelinnenseiten und gluteal. Eine Gewebeprobe zeigte histologisch eine Arzneimittelreaktion. Da der Patient eine Behandlung mit DTIC, IL-2 und IFN $\alpha$  erhalten hatte, wurde eine IL-2 assoziierte Reaktion angenommen und vor dem nächsten Therapie - Zyklus ein Episcratch -/ Intrakutantest beider Zytokine durchgeführt. Eine spezifische Typ I - Nebenwirkung des mit IFN $\alpha$  parallel eingesetzten IL-2 wurde ausgeschlossen. Im Laufe des 2. Zyklus kam es dennoch erneut zu urticariellen Hautveränderungen an der Injektionsstelle. Aufgrund der persönlichen Entscheidung des Patienten wurde die Therapie daraufhin abgebrochen.

Eine Patientin litt bereits vor Behandlungsbeginn unter einer milden Verlaufsform einer Psoriasis vulgaris. Unter der adjuvanten Immuntherapie mit IFN $\alpha$  kam es zu einer deutlichen Verschlechterung der Psoriasis. Eine stationär eingeleitete Therapie mit Fumarsäure wurde aufgrund gastrointestinaler Beschwerden nicht vertragen. Eine adäquate Besserung und Stabilisierung des Befundes wurde durch eine lokale Behandlung mit Psorcutan<sup>®</sup> (Calcipotriol) sowie Lygal<sup>®</sup> - Salbe (Salicylsäure) erreicht. Hierunter verbesserte sich der Hautbefund. Nach Absetzen der IFN $\alpha$  - Therapie war der Befund vollständig rückläufig.

Abbildung 8 Durch IFN $\alpha$  - induzierte Psoriasis bei einer Patientin aus Gruppe I



In der **Gruppe II** der Melanompatienten trat bei einem Patienten ein starker Pruritus zu Beginn der IFN $\alpha$  - Therapie auf. Analog zur Diagnose Pruritus sine materia erfolgte eine Behandlung mit diversen antipruriginösen Externa. Der Pruritus trat nach der 3. IFN $\alpha$  - Injektion nicht mehr auf.

Bei den mit mehr als 20 Mio IE IFN $\alpha$  - Behandelten (**Gruppe III**) kam es in den ersten Therapietagen bei einer Patientin zur starken Hyperhidrose der seborrhoischen Areale.

#### 4.2.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Leichte Übelkeit, Brechreiz oder sogar Erbrechen traten bei vielen Patienten in der Anfangsphase der Therapie auf. Bei einigen Patienten kam es zu einer starken Ausprägung der Symptome: in **Gruppe I** hatten 4 Patienten lang andauernde Übelkeit und 13 Patienten entwickelten ein behandlungsbedürftiges Erbrechen.

Bei höher dosierten Therapien wurden gastrointestinale Beschwerden nur als „mäßig“ oder „gering“ angegeben (WHO° I - II).

#### **4.2.4 Kardio - pulmonale Nebenwirkungen**

Ein Melanompatient mit einer Therapie von 11 - 20 Mio IE IFN $\alpha$  entwickelte eine essentielle Hypertonie (200/160 mm Hg). Diese wurde mit Adalat behandelt. Da jedoch eine kontinuierliche Blutdrucksenkung nicht erreicht werden konnte, mußte die Therapie vorzeitig abgebrochen werden. Der Blutdruck normalisierte sich daraufhin wieder, ohne daß eine weitere Medikation mit Antihypertensiva nötig war.

#### **4.2.5 Neuro - psychiatrische Beschwerden**

Bei den behandelten Melanompatienten kam es zu Beschwerden wie Depressionen, Verwirrtheit und Reizbarkeit. Diese waren bei 4 Patienten (5.6 %) stark ausgeprägt. Es trat bei einem mit 3 x 9 Mio IE IFN $\alpha$  behandelten Patienten eine starke Reizbarkeit auf. Bei einer weiteren Patientin mit dieser IFN $\alpha$  - Dosis entwickelte sich eine depressive Stimmungslage. Aufgrund der Nebenwirkungen war bei beiden Patienten eine Dosisreduktion auf 3 Mio IE IFN $\alpha$  erforderlich. Dadurch wurden die Symptome deutlich verringert. Zwei Patientinnen zeigten während der Therapie eine Desorientiertheit. Eine dieser beiden Patientinnen hatte ihre 1. IFN $\alpha$  - Injektion abends erhalten und zeigte in der darauffolgenden Nacht die ausgeprägte Verwirrtheit. Daraufhin wurden die Injektionen morgens verabreicht, worauf keine Verwirrtheit folgte. Die zweite Patientin hatte bereits 5 IFN $\alpha$  - Zyklen nach dem R13-86 Protokoll komplikationslos vertragen, als sie während des 6. Zykluses eine zeitweilige Desorientiertheit entwickelte. Die Symptome waren auf eine Dehydratation in höherem Alter zurückzuführen und besserte sich nach Flüssigkeitssubstitution.

#### **4.2.6 Veränderungen der Leberenzyme**

Bei 4 Patienten aus **Gruppe I** kam es zu Beginn der IFN $\alpha$  - Therapie zu einer Verschlechterung der GOT / GPT - Werte bis maximal WHO° III. Nach einigen Tagen unter IFN $\alpha$  normalisierten sich die Werte spontan wieder und die Therapie konnte regulär beendet werden.

In **Gruppe III** traten bei 5 Patienten erhöhte GOT/GPT - Werte (WHO° III) auf. Auch diese sanken nach kurzer Zeit wieder auf Normwerte, da entsprechend der Protokolle eine Dosisreduktion des IFN $\alpha$  erfolgte.

#### **4.3 Nebenwirkungen der IFN $\alpha$ - Therapie bei den Lymphompatienten**

Die Lymphompatienten (n=26) erhielten ein Therapie von 3 x 9 Mio IE IFN $\alpha$  s.c./Woche über einen Zeitraum von durchschnittlich  $5.8 \pm 1.3$  Monaten. Während dieser Zeit traten folgende Nebenwirkungen auf (Tabelle 41): Es kam bei 15 Patienten (57.7 %) zu Grippe - ähnlichen Symptomen, die in 3 Fällen zu Beginn der Therapie stark ausgeprägt waren (Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit). 9 Patienten (35 %) entwickelten Hautveränderungen. Bei einem dieser Patienten kam es zu einem starken, disseminierten Pruritus, welcher eine Dosisreduktion des IFN $\alpha$  notwendig machte. Fünf Lymphompatienten (19 %) gaben Beschwerden des Gastrointestinaltraktes an, wobei Übelkeit und Erbrechen bei jeweils einem Patienten so schwerwiegend waren, daß eine gezielte Behandlung erforderlich wurde. Ein Lymphompatient wurde während der Therapie leicht depressiv. Ein anderer entwickelte eine geringe Dyspnoe.

Bei 4 Patienten (15.4 %) kam es zu laborchemischen Veränderungen, die jedoch den WHO° I Level nicht überschritten.

Tabelle 41 Nebenwirkungen der IFN $\alpha$  - Therapie in der Gruppe der 26 Lymphompatienten:

ein einheitliches Therapieschema von 3 x 9 Mio IE IFN $\alpha$  wurde verabreicht, angegeben sind die Anzahl der von Nebenwirkungen betroffenen Patienten und der auf das Kollektiv der Lymphompatienten bezogene Prozentsatz

<b>Symptome</b>	<b>3 x 9 Mio IE IFN<math>\alpha</math>/Wo</b>
Grippe - Symptome	15 (58 %)
Hautveränderungen	9 (35 %)
gastrointest. Beschwerden	5 (19 %)
neuropsychiatr. Symptome	1 (3.8 %)
Dyspnoe	1 (3.8 %)
laborchem. Veränderungen	4 (5.6 %)
- Leberenzyme	WHO° I: 1
- KM - Suppression	WHO° I: 2
- Muskelstoffwechsel	WHO° I: 1

## 5 DISKUSSION

### 5.1 IFN $\alpha$ - Therapie beim malignen Melanom

Interferone sind eine Gruppe von Glykoproteinen mit einem antiviralen, antiproliferativen und immunmodulatorischen Wirkungsspektrum. Seit der Entdeckung der Interferone 1957 von Isaacs und Lindenmann wurden, im Vergleich zu IFN $\beta$  und IFN $\gamma$ , mit IFN $\alpha$  die signifikantesten Erfolge in der Melanomtherapie erzielt. Studien mit einer IFN $\alpha$  - Monotherapie zeigen sogar im Stadium IV noch Ansprechraten bis zu 24 % (54, 101, 168).

Studien mit IFN $\beta$  haben gezeigt, daß das Wirkungsspektrum von IFN $\beta$  vergleichbar ist mit dem von IFN $\alpha$ . IFN $\beta$  hat sich jedoch vorrangig in der Therapie der Multiplen Sklerose etabliert. Es kann in der Melanom - Therapie z.B. der Behandlung kutaner Filiae oder Schleimhautfiliae dienen.

Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) zeigte nur in Pilotstudien einen therapeutischen Benefit in der Therapie des disseminierten Melanoms. Beim Einsatz von IFN $\gamma$  in randomisierten Studien bei high - risk Melanomen ( $>1.5$  mm) wurde keine signifikante Beeinflussung der rezidivfreien Zeit oder absoluten Überlebenszeit erzielt, so daß sein Einsatz auf die Kombination mit Zytostatika  $\pm$  TNF $\alpha$  in der Extremitätenperfusion beschränkt bleibt (127).

In den Studien zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit IFN $\alpha$  wurden die als gleichwertig angesehenen Wirkstoffe IFN $\alpha$ 2a (Roferon, Hoffmann La Roche) und IFN $\alpha$ 2b (Intron A, Schering-Plough) eingesetzt.

Neben diesem therapeutischen Ansatz können die Wirkstoffe IFN $\alpha$ 2a und IFN $\alpha$ 2b noch in weiteren Therapien eingesetzt werden (siehe Tabelle 42).

**Tabelle 42** Indikationen für eine IFN $\alpha$  - Therapie:

Wirkstoff	Indikation
<b>IFN<math>\alpha</math>2a (Roferon<sup>®</sup>)</b>	Chronische Hepatitis B/C Haarzelleukämie Chronisch myeloische Leukämie (CML) Kutanes T - Zell - Lymphom NHL Kaposi - Sarkom bei AIDS Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Adjuvante Melanomtherapie (Stadium II + III) Multiples Myelom Basaliom Condylomata accuminata
<b>IFN<math>\alpha</math>2b (Intron A<sup>®</sup>)</b>	Chronische Hepatitis B/C Chronisch myeloische Leukämie (CML) Multiples Myelom Follikuläre Lymphome Karzinoid Kaposi - Sarkom bei AIDS Adjuvante Melanomtherapie

In der adjuvanten Melanomtherapie variieren die Dosis, Dauer und der Injektionsort des Interferons (Tabelle 43). Eine subkutane IFN $\alpha$  - Therapie mit einer Frequenz von 3 x/ Woche wird vorrangig eingesetzt. Diese Dosierung hat so eine breite Akzeptanz gefunden, daß man zum Teil schon - leider trotz unzureichender Beweisprüfung - von einem Standard spricht. Ansonsten variieren die Dosierungen bis zu 20 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup>. Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte bisher nur mit einer Dosierung von 10 - 20 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> („Kirkwood-Schema“, ECOG 1684 Tabelle. 45) nachgewiesen werden.

Bei ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil und zumeist notwendiger Dosisreduktion kann daher dieses Schema auch noch nicht zu einem gesicherten Standard erhoben werden.

**Tabelle 43** Variablen in der IFN $\alpha$  - Therapie

Subtyp	Dosis	Häufigkeit	geplante Dauer	Injektionsart
IFN $\alpha$ 2a	3 - 20 Mio IE/m <sup>2</sup>	1-2 x/täglich	3 - 7 Jahre	Subcutan (s.c.)
IFN $\alpha$ 2b		1-5 x/Woche		Intravenös (i.v.) Intramuskulär (i.m.)

*Tabelle 44* Anhand histologischer Tumordickenmessung wurden die Melanome in folgende „Risiko - Typen“ eingeteilt

<b>High - risk</b> Melanom	Primär malignes Melanom > <b>4.00 mm</b> Stadium II b
<b>Intermediate - risk</b> Melanom	Primär malignes Melanom <b>1.5 - 4 mm</b> Stadium II a
<b>Low - risk</b> Melanom	Primär malignes Melanom <b>0.75 - 1.5 mm</b> Stadium I b
<b>Minimum - risk</b> Melanom	Primär malignes Melanom > <b>0.75 mm</b> Stadium I a

2 Studien, in denen Melanompatienten mit einer Tumordicke von 1.5 - 4 mm mit niedrig dosiertem IFN $\alpha$  behandelt wurden (Tabelle 45), zeigten eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Intervalls. Es kam bei beiden Studien jedoch nicht zu einer signifikanten Verlängerung der absoluten Überlebenszeit (80, 141). In der Studie von Pehamberger und Mitarbeitern wurden 311 Patienten im Stadium II über 1 Jahr mit einer konsequent niedrigen IFN $\alpha$ 2a Dosis behandelt. Nach einer Beobachtungszeit von 41 Monaten zeigte sich eine signifikante Differenz (P=0.02) der rezidivfreien Zeit im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Ähnliche Ergebnisse erzielte die Studie von Grob et al..

Tabelle 45: Randomisierte Studien adjuvanter IFN $\alpha$  - Therapien (102)

Studie	Patientenzahl	Behandlung	Therapiedauer	Mittlere Beobachtungszeit	Resultate
<b>Intermediate risk melanoma</b>					
Pehamberger et al. (141)	311	IFN $\alpha$ 2a 3 Mio IE/Tag über 3 Wochen 3 Mio IE 3 x/Woche über 11 Monate vs. Beobachtung	1 Jahr	41 Monate	Remissionsfreie Zeit verlängert Absolute Überlebenszeit - kein Benefit
Grob et al. (80)	489	IFN $\alpha$ 2a 3 Mio IE 3 x/Woche vs. Beobachtung	18 Monate	5 Jahre	Remissionsfreie Zeit verlängert Absolute Überlebenszeit - kein Benefit
<b>High - risk melanoma</b>					
WHO 16	444	IFN $\alpha$ 2a 3 Mio IE 3 x/Woche vs. Beobachtung	3 Jahre	3 Jahre	Kein Vorteil, weder in der remissionsfreien, noch in der absoluten Überlebenszeit
NCCTG 83/7052	262	IFN $\alpha$ 2a 20 Mio IE/m <sup>2</sup> /Tag 3 x/Woche vs. Beobachtung	3 Monate	6 Jahre	Kein Vorteil, weder in der remissionsfreien, noch in der absoluten Überlebenszeit
ECOG 1684	287	IFN $\alpha$ 2b 20 Mio IE/m <sup>2</sup> /Tag 5 x/Woche über 4 Wochen, danach 10 Mio IE/m <sup>2</sup> /Tag 3 x/Woche über 11 Monate vs. Beobachtung	1 Jahr	7 Jahre	Signifikanter Vorteil in der remissionsfreien Zeit und der absoluten Überlebenszeit; größter Vorteil bei LK positiven Patienten
ECOG 1694	608	IFN $\alpha$ 2b wie 1684 vs. 3 Mio IE 3 x/Woche über 2 Jahre vs. Beobachtung	High - dose 1 Jahr vs. low - dose 2 Jahre	4 Jahre	Remissionsfreie Zeit nur im high - dose Arm von Vorteil Absolute Überlebenszeit - kein Benefit

Im Rahmen der Studie von Grob et al. wurden 489 Patienten im Stadium II des malignen Melanoms für 18 Monate mit niedrig dosiertem IFN $\alpha$ 2a therapiert. Die rezidivfreie Zeit war nach 5 Jahren signifikant verlängert gegenüber der Kontrollgruppe (P=0.035). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3 Jahren zeigte sich zunächst auch eine signifikante Verlängerung der absoluten Überlebenszeit. Diese konnte jedoch nach 5 Jahren nicht bestätigt werden (P=0.059), insofern sich die Sterberate der therapierten Patienten zahlenmäßig der Kontrollgruppe annäherte. Ein Phänomen, das mit zunehmend längerer Nachbeobachtungszeit vielfach bestätigt wird und die dabei verwendeten IFN $\alpha$  - Protokolle immer wieder für verbesserungswürdig erscheinen läßt. Wenn auch eines der Nebenziele „die Verlängerung der rezidivfreien Zeit“ erreicht wird, so ist und bleibt das eigentlich gültige Hauptziel eines adjuvanten Therapieprotokolls „die Verlängerung der Überlebenszeit“ eines behandelten Kollektivs.

In 4 Studien wurden Patienten mit „high - risk“ Melanomen (> 4mm) mit IFN $\alpha$  behandelt, wobei auch Lymphknoten „positive“ Kollektive eingeschlossen wurden. Die WHO - 16 - Studie setzte niedrig dosiertes IFN $\alpha$ 2a von 3 Mio IE 3 x/Woche über einen Zeitraum von 3 Jahren ein. Nach einer Beobachtungszeit von weiteren 3 Jahren wurden keine signifikanten Verlängerungen der rezidivfreien Zeit oder absoluten Überlebenszeiten festgestellt. Zur Zeit werden in der AIM Studie der UK „high - risk“ (TD > 4mm) Patienten mit einem low - dose Schema IFN $\alpha$ 2a über 2 Jahre behandelt. Die Studie stellt bzgl. der Dosierung eine Wiederholung der WHO - 16 - Studie dar. In drei weiteren Studien erfolgte u.a. eine Randomisierung in einen Hochdosis - Arm. Die Patienten, welche in die Studie der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG - 83/7052) aufgenommen wurden, erhielten 3 x/Woche 20 Mio IE IFN $\alpha$ 2a/m<sup>2</sup>/Tag. Die IFN $\alpha$  - Injektionen wurden i.m. über 3 Monate gegeben.

Nach 3 - jähriger Beobachtung zeigte sich bei den Patienten mit Lymphknotenbefall eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit gegenüber der Kontrollgruppe. Eine Verlängerung der absoluten Überlebenszeit konnte weder bei den LK - positiven noch LK - negativen jeweils behandelten Patienten bestätigt werden. Da man zwar eine Verlängerung der rezidivfreien - jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit erzielte, wurde

in einer kritischen Wertung die Therapiedauer für zu kurz befunden. Nachfolgende Studien streben eine Therapiezeit von 3-5 Jahren an.

Mit dem Protokoll der Eastern Cooperative Oncology Group aus dem Jahr 1996 (ECOG 1684) gelang bisher der einzigartige Nachweis einer signifikant verlängerten rezidivfreien Zeit als auch einer signifikant verlängerten absoluten Überlebenszeit gegenüber den Patienten der Kontrollgruppe durch den adjuvanten Einsatz einer Hochdosis - IFN $\alpha$  - Therapie.

Insgesamt wurden in diesem Protokoll 287 Patienten randomisiert. Ein Teilkollektiv von 34 der 287 Patienten zeigte „positive“ Lymphknoten. In dem als „Kirkwood Schema“ bezeichneten Protokoll erhielten die Patienten eine Dosis von 20 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup>/Tag 5 x/Woche über 1 Monat i.v.. Danach wurden 10 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup>/Tag 3 x/Woche als Erhaltungsdosis für 11 Monate s.c. injiziert. Die gesamte Behandlung erstreckte sich über 1 Jahr. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 7 Jahren. 37 % der mit IFN $\alpha$  behandelten Patienten erreichten eine 5 - jährige rezidivfreie Zeit. In der Kontrollgruppe blieben nur 26 % der Patienten 5 Jahre rezidivfrei. Die absolute Überlebenszeit stieg im Mittel von 2.8 auf 3.8 Jahre. Im Lymphknoten - Kollektiv befanden sich auch Patienten mit Mikrometastasen in den ableitenden Lymphknoten.

Von den Patienten mit „positiven“ Lymphknoten erreichten 66 % der IFN $\alpha$  - Behandelten eine 5 - jährige rezidivfreie Zeit. Ob dieses Teilkollektiv der Lymphknoten „positiven“ Patienten (n=34) besonders von der IFN $\alpha$  - Therapie profitiert hat, kann aufgrund der kleinen Kollektivzahl nicht eindeutig gesagt werden.

Solche retrospektiv vorgenommenen Auswertungen von Subkollektiven sind im Sinne der Evidenz - basierten Medizin zwar unzulässig, haben im Falle dieser Studie aber noch einmal mehr den Eindruck verstärkt, daß höhere IFN $\alpha$  - Dosierungen zum Erzielen eines therapeutischen Benefits notwendig sind.

Aufgrund der ausgeprägten häufigen Nebenwirkungen, die in der Mehrzahl der Patienten zur Dosisreduktion des IFN $\alpha$  führten, sollte die Notwendigkeit der hohen IFN $\alpha$  - Dosis, u.a. auch im Hinblick auf Kosten und besonders bzgl. der Zielsetzung „verlängertes Gesamtüberleben“ mit der Folgestudie ECOG 1690 überprüft werden. An der

dreiarmigen Studie nahmen 642 randomisierte Patienten mit high - risk - Melanomen teil. Die Patienten wurden nach dem „Kirkwood - Schema“ im Vergleich zu einem niedrig dosierten IFN $\alpha$  - Schema (3 Mio IE IFN $\alpha$  3 x/Woche über 2 Jahre) behandelt oder waren Teil der Kontrollgruppe.

Da die Nachbeobachtungszeit noch nicht abgeschlossen ist, wurden nur Teilergebnisse der Studie im November 1998 auf dem 23. European Society for Medical Oncology Congress (ESMO) in Athen veröffentlicht. Nach einer Beobachtungszeit von 52 Monaten wurden 608 Patienten evaluiert. Eine signifikante Verlängerung bezüglich der rezidivfreien Zeit wurde in der Hochdosis - Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe registriert. Nur in diesem Punkt liegt eine Bestätigung der Ergebnisse des ECOG 1684 Protokolls vor. Die Verlängerung der absoluten Überlebenszeit konnte nicht bestätigt werden. Damit wird der Therapieerfolg einer hohen IFN $\alpha$  - Dosis in punkto Überleben erneut in Frage gestellt.

Eine entscheidende Einschränkung in der Auswertung ist durch die Folgetherapie der zunächst mit niedrig dosiertem IFN $\alpha$  behandelten Patienten entstanden. Diese Patienten erhielten bei einem Rezidiv ebenfalls die IFN $\alpha$  - Hochdosistherapie wie im Vergleichsarme. Statistisch signifikante Differenzen der beiden Behandlungsarme sind daher nicht korrekt auswertbar.

In einer nachfolgenden, dritten Studie wird die Fragestellung einer niedrigen IFN $\alpha$  - Dosis vs. Hochdosis - IFN $\alpha$  von dieser Arbeitsgruppe erneut angegangen.

## **5.2 Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$ - Therapie**

Die Nebenwirkungen einer Hochdosistherapie mit IFN $\alpha$  können beachtlich sein. Zwei Drittel der nach dem „Kirkwood - Schema“ behandelten Patienten litten unter schweren Nebenwirkungen WHO $^\circ$  III - IV bedingt durch eine derartige Hochdosistherapie. Im Vergleich dazu traten bei der niedrig dosierten IFN $\alpha$  - Therapie im Rahmen der Studie von Grob et al. nur in 10 % der Fälle Nebenwirkungen vom WHO $^\circ$  III - IV auf und es kam zu keinem Therapie - bedingten Todesfall, wie in der Anfangsphase der ECOG 1684 Studie, in der 2 Patienten durch ein Leberversagen zu Tode kamen.

In Europa werden derzeit Patienten mit high - risk Melanomen im Rahmen der dreiarmligen EORTC 18952 Studie therapiert. Während des ersten Therapiemonats bekommen zwei Behandlungsarme 10 Mio IE IFN $\alpha$ 2a pro Tag injiziert.

Als Erhaltungstherapie werden in einem Arm 10 Mio IE IFN $\alpha$  3 x/Woche für 11 Monate gegeben, im anderen Arm erhalten die Patienten 5 Mio IE IFN $\alpha$  3 x/Woche über 23 Monate. Der dritte Behandlungsarm wird als Kontrollgruppe randomisiert. Im Rahmen der EORTC - Studie sollen niedrige (5 Mio IE) und mittlere (10 Mio IE) Dosierung des Interferons bei gleicher kumulativer Gesamtdosis u.a. in ihrer Wirkung und Toxizität getestet werden. Ergebnisse der Studie liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor, da 1000 Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollen. Die Frage nach der „Standard IFN $\alpha$  - Therapie“ bleibt nach wie vor ungeklärt. Es liegt eine Tendenz zur höheren Dosis vor. Im Moment erhalten Melanompatienten im Stadium III häufiger eine high - dose IFN $\alpha$  - Therapie. Patienten mit einem Melanom im Stadium II werden vorrangig nach dem low - dose Schema als auch nach dem high - dose Schema behandelt.

In Deutschland liegen für IFN $\alpha$ 2b (Intron A) seit Juli 1997 und für IFN $\alpha$ 2a (Roferon) seit Juni 1999 die Zulassungen für die Therapie bei Melanompatienten im Stadium II und III vor, Tumorstadien, die in hohem Maße Rezidiv - gefährdet sind. In der Schweiz ist bis heute keine Zulassung für die adjuvante Therapie erteilt worden. Dies könnte zum einen an den Kosten einer IFN $\alpha$  - Therapie liegen (Bsp.: 3 x 3 Mio IE IFN $\alpha$ /Woche für 1 Mo  $\cong$  600 Euro), zum anderen durch das Nebenwirkungsspektrum der Interferone bei nicht signifikanter Verbesserung der Überlebenszeit begründet sein. Mit der zunehmenden Zahl an klinischen Studien wurde realisiert, daß eine IFN $\alpha$  - Therapie zwar während der Injektionsphase „immunologisch schützt“, daß jedoch die protektiven in Gang gesetzten Wirkmechanismen nach Ende der Therapie und besonders dann im Verlauf an Bedeutung verlieren.

Der größte Teil der Nebenwirkungen unter der IFN $\alpha$  - Therapie ist mit einem WHO<sup>o</sup> I -II tolerabel. Akute Reaktionen auf die IFN $\alpha$  - Therapie sind oft selbstlimitierend und verschwinden einige Tage oder Wochen nach der ersten IFN $\alpha$  - Injektion.

Nebenwirkungen vom WHO° III - IV erfordern eine Reduktion der IFN $\alpha$  - Dosis, eine Therapiepause oder einen Abbruch der IFN $\alpha$  - Therapie.

Empfehlungen zur Behandlung der Nebenwirkungen sind in Tabelle 21 zusammengefaßt. Die u.a. auch vorangestellte Begleitmedikation der Grippe - Symptomatik mit Paracetamol sollte gerade zu Beginn der IFN $\alpha$  - Therapie konsequent eingesetzt werden. Ausgeprägte und für den Patienten dann doch oft belastende Nebenwirkungen reduzieren die Toleranz gegenüber einer IFN $\alpha$  - Therapie. Am Beispiel der Grippe-symptomatik läßt sich sagen, daß das Gros der Patienten mit einer Paracetamoltherapie von 1 - 2 Tabletten vor oder bei der Injektion von IFN $\alpha$  und einer 2. Einnahme 2 bis 4 Stunden später auskommt und die grippale Symptomatik von Beginn an tolerabel ist. Unter der Erhaltungstherapie zeigt sich - wenn auch individuell verschieden - eine Gewöhnung und eine abgeschwächte Symptomatik.

Eigenerfahrungen der Patienten führen dann dazu, daß ein Teil der Patienten vollständig auf diese Begleitmedikation verzichten kann. Nur ein kleiner Teil des Behandlungskollektivs bedarf einer IFN $\alpha$  - Therapieumstellung und medikamentöser Ergänzung. Sonderfälle sind grippale oder virale Infekte, die mit aufgepfropfter gleicher Symptomatik eventuell eine therapeutisch ergänzende Begleitmedikation erfordern.

Meist treten ca. 2 - 3 Stunden nach der ersten IFN $\alpha$  - Injektion Symptome wie Fieber, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien, gastrointestinale Symptome und Müdigkeit auf.

Erhöhte Temperaturen normalisieren sich oft schon innerhalb von 12 Stunden. Sekundäres Fieber produzierende Mediatoren wie IL-1, IL-2, Prostaglandin E2 und TNF $\alpha$ , die durch IFN induziert werden, tragen zur Grippe - Symptomatik bei (28). Von den 72 Melanompatienten unseres Kollektivs, die eine IFN $\alpha$  - Therapie erhalten hatten, entwickelten 52 Patienten (72 %) grippale Symptome.

Es konnte eine Korrelation zwischen steigender IFN $\alpha$  - Dosis und Anzahl der betroffenen Patienten beobachtet werden:

Gruppe I 38 von 55 Patienten,

Gruppe II 6 von 8 Patienten,

Gruppe III 8 von 9 Patienten.

Jedoch der Schweregrad der Nebenwirkungen nahm mit steigender IFN $\alpha$  - Dosis nicht zu. Es ist sogar auffallend, daß Nebenwirkungen vom WHO° III am häufigsten in Gruppe I auftraten (n=20, 36 %). Insgesamt zeigten in Gruppe I (0 - 10 Mio IE IFN $\alpha$ ) 69 % der Patienten Grippe - ähnliche Nebenwirkungen (WHO° III, n=20 von 55), in Gruppe II (11 - 20 Mio IE IFN $\alpha$ ) waren 75 % der Patienten betroffen (WHO° III, n=1 von 8) und in Gruppe III (< 20 Mio IE IFN $\alpha$ ) zeigten 89 % der Patienten an den ersten 2 - 4 IFN $\alpha$  - Therapietagen Grippe - ähnliche Nebenwirkungen (WHO° III, n=2 von 9). Durch Untersuchungen von Hauschild und Mitarbeitern werden unsere Ergebnisse bestätigt. Auch sie beschreiben, daß in ihrem Kollektiv die Häufigkeit der von Grippe - ähnlichen Symptomen betroffenen Patienten mit steigender IFN $\alpha$  - Dosis korreliert war (85).

Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$  - Therapie, die das zentrale Nervensystem betreffen, traten bei 24 % unserer Patienten auf. Eine Tendenz vermehrter neuro - psychiatrischer Veränderungen in Assoziation mit einer Dosiserhöhung (Gruppe I 14 von 55 vs. Gruppe II 3 von 8) liegt nahe.

Anhand unseres kleinen Kollektivs der Hochdosis - behandelten Patienten (n=9) können wir zeigen, daß ein Intervall von 4 Wochen mit einer Dosis von 20 Mio IE/m<sup>2</sup> 5 x/Woche während der Behandlungsdauer nicht mit einer vermehrten neuro - psychiatrischen Symptomatik einhergeht.

Diese Beobachtungen wurden auch von Kirkwood und Mitarbeitern gemacht (ECOG Trial EST 1684: 20 Mio IE IFN $\alpha$  i.v./m<sup>2</sup> 5x/Woche über 4 Wochen, Erhaltungsdosis mit 10 Mio IE IFN $\alpha$  /m<sup>2</sup> 3x/Woche s.c.). Die Toxizität des Interferons bei hoher Dosierung und zeitlich limitierter Gabe ist im Vergleich zu einer längeren höher dosierten Therapie vergleichsweise gering (102).

In den Produktbeschreibungen von IFN $\alpha$  (Roferon<sup>®</sup>, IntronA<sup>®</sup>) werden vaskulär bedingte Nebenwirkungen angegeben, jedoch läßt sich ein grundsätzlicher Pathomechanismus für vaskuläre Schäden nicht beweisen.

Eine Patientin unseres Kollektivs, die mit 3 x 3 Mio IE IFN $\alpha$  behandelt wurde, entwickelte nach der Therapie Drehschwindelattacken und cerebelläre Symptome, die sich in Form eines ataktischen Ganges äußerten. Ein MRT des Schädels wies auf möglicherweise abgelaufene Hirnstamminfarkte hin, die durch die IFN $\alpha$  - Therapie ausgelöst worden sein könnten. Eine Prädisposition für einen Hirninfarkt lag bei unserer Patientin nicht vor.

Drapier und Mitarbeiter berichten in einem Fallbeispiel von einer Patientin mit Leberkarzinom, die während der Therapie mit IL-2 und IFN $\alpha$  mehrere Schlaganfälle erlitt (55).

Salman und Mitarbeiter befaßten sich in einer Studie mit dem Effekt von IFN $\alpha$  auf die Myocardgefäße von Mäusen. Eine signifikante Zunahme der Endotheldicke in den Myocardgefäßen der mit IFN $\alpha$  behandelten Mäuse im Vergleich zu den nicht behandelten Mäusen konnte gezeigt werden. Als Folge wurde das capilläre Lumen der Gefäße kleiner (156).

Anhand unseres Beispiels und weiterer neuer, noch nicht in diese Arbeit eingeschlossener Erfahrungen, ist ein direkter oder indirekter Einfluß des IFN $\alpha$  auf vaskuläre Parameter zu diskutieren.

Neuro - psychiatrische Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$  - Therapie wie Verhaltensänderungen, Bewußtseinsstörungen, Antriebslosigkeit und Anfallsleiden beeinflussen die Lebensqualität des behandelten Patienten oft stark und traten, entsprechend publizierter Daten bei 13 - 60 % der Patienten auf (124, 146). Verhaltensänderungen der Patienten wurden eher bei hochdosierter (20 Mio IE) Gabe als in der niedrigdosierten (5 Mio IE) IFN $\alpha$  - Therapie beobachtet (132).

Das Fatigue - Syndrom ist nur im Zusammenhang mit der Hochdosistherapie geschildert worden und trat dort bei bis zu 90 % der behandelten Patienten auf (3, 94).

In unserem Kollektiv wurde es bei n = 2 Patienten (22 %) aus Gruppe III (> 20 Mio IE IFN $\alpha$ ) gefunden.

Zum Thema cerebraler Symptomatik berichten Fallbeschreibungen von Patienten, bei denen es während der IFN $\alpha$  - Therapie zu Anfällen (92), Leukoenzephalopathie (126), Occulomotorius - Parese (22), Opticus-Neuropathie (117), oder Trigeminus - Neuro-pathie (150) gekommen ist.

Auch in unserem Kollektiv entwickelte eine Patientin eine Leukenzephalopathie unter dem klinischen Bild einer homonymen Hemianopsie, die mittels MR diagnostisch gesichert wurde. Trotz des sofortigen Therapieabbruchs ist dieser Befund bisher unverändert.

Die meisten neurologischen Symptome persistieren für die Dauer der Therapie und normalisieren sich nach Beendigung der IFN $\alpha$  - Gabe. Das Zeitintervall, in dem eine Besserung von den Patienten angegeben wird, ist sehr unterschiedlich. Eine subjektive Besserung der durch neurologische Nebenwirkungen belasteten Patienten macht sich bereits in der ersten Woche nach Beendigung der IFN $\alpha$  - Therapie bemerkbar. Die durch Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Antriebslosigkeit zurückgestellten Aktivitäten können wieder geplant und angegangen werden. Es dauert jedoch meist mehrere Wochen, bis ein Patient seine „alte“ Kondition wieder erreicht hat.

Um Vorbehalte abzubauen und die Belastung und Anspannung des Patienten zu minimieren, ist es wichtig, ausführlich und verständlich über das Spritzen, das Mitführen des IFN $\alpha$  in der Kühlbox, Lagerungszeiten, etc. aufzuklären. Die IFN $\alpha$  - Therapie darf nicht zum Handicap werden, sondern muß auch im Rahmen einer von den Patienten gewünschten Reise leicht durchführbar sein. Dies erleichtert dem Patienten eine positive Einstellung.

Allerdings beschreiben Meyers und Mitarbeiter 14 Krebspatienten mit persistierender Neurotoxizität nach einer IFN $\alpha$  - Therapie (125). Ihre Patienten wurden über 40 Tage bis zu 3 Jahren mit einer IFN $\alpha$  - Dosis von 3 x 10 Mio IE /Woche bis zu 10 Mio IE/Tag behandelt und zeigten durchschnittlich 7 Monate nach der Therapie noch neuro - psychiatrischen Symptome. Die Autoren fanden eine Divergenz zwischen der Neurotoxizität

und der Länge der IFN $\alpha$  - Therapie. Jedoch waren die neuro - psychiatrischen Symptome der Patienten, die täglich ihre Injektion erhalten hatten wesentlich schwerwiegender als die der Patienten, die IFN $\alpha$  in geringerer Frequenz bekamen. Es ist unklar, ob konstantere Serumspiegel zu diesem Reaktionsmuster beitragen, oder allein schon das häufige Spritzen eine derartige Belastung darstellt.

Spiegel fand in einer retrospektiven Studie mit 867 Krebspatienten eine Korrelation der Inzidenz cerebral - neuraler Symptome, dem Patientenalter und der IFN $\alpha$  - Dosis (175). Je älter die Patienten und je höher die IFN $\alpha$  - Dosis, desto höher war die Inzidenz der neuro - psychiatrischen Nebenwirkungen.

Einige Autoren beschreiben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schweren neurologischen Störungen bei einer IFN $\alpha$  - Therapie, wenn vor der Therapie bereits klinisch neurologische Veränderungen bedingt durch Drogen - oder Alkohol - Abusus vorlagen (83, 107, 158).

Das Auftreten von Autoimmunerkrankungen wie Hyper-/Hypothyreoidismus, Thyreoiditis, Pemphigus vulgaris, bullösem Pemphigoid, systemischem Lupus erythematoses (SLE), Dermatomyositis (DM), Sklerodermie (SCS), rheumatoider Arthritis und Reiter - Syndrom induziert durch eine IFN $\alpha$  - Therapie ist mehrfach beschrieben worden (44, 76, 138, 154, 156, 162, 183, 186).

Neben der Entwicklung wurde auch die Exazerbation einer rheumatoiden Arthritis oder eines Reiter Syndroms dokumentiert (39, 44, 154).

Sacchi und Mitarbeiter diagnostizierten bei 28 von 581 Patienten (4.8 %) mit chronisch myeloischer Leukämie, die mit IFN $\alpha$  behandelt worden waren (5 x 10 Mio IE/Tag), anhand klassischer Symptome, Klinik und Laborparameter Hypothyreoidismus, SLE, SCS oder DM (156).

Andere Autoren fanden autoimmun - bedingten Hypothyreoidismus, Hyperthyreoidismus und Thyreoiditis bei 2.5 - 12 % mit IFN $\alpha$  - behandelten HCV - Patienten (21, 114), die Autoimmunthyreoiditis bedingt durch Schilddrüsen - Antikörper, Anti - TSH - Rezeptor - AK und Thyreoglobulin - AK (74, 154, 187).

In seltenen Fällen wurde von der Entwicklung einer Polymyositis als Komplikation der IFN $\alpha$  - Therapie berichtet (121, 156).

Auch das Auftreten eines Insulin - abhängigen Diabetes mellitus bei Patienten, die mit IFN $\alpha$  behandelt wurden, wird in der Literatur vereinzelt registriert (61, 81).

Einige Autoren fanden eine Assoziation zwischen dem Auftreten bestimmter HLA - Typen (HLA-A<sub>2</sub>, HLA-B<sub>7</sub>, HLA-DR<sub>2</sub>) und dem Risiko für die Entstehung eines IFN $\alpha$  - induzierten SLE (154). Die Prognose der Melanompatienten mit IFN $\alpha$  - induziertem SLE ist gut, insofern nach Therapieende die Befunde rückläufig sind. Bei eventuell persistierendem SLE wird eine immunsuppressive Therapie notwendig. Für diese dann in Folge immunsupprimierten Melanompatienten wurde kein Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung beschrieben (156, 183). Daß für Melanompatienten unter Immunsuppression ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs oder Progresses besteht, wird auf Grund von Transplantationsdaten angenommen.

Für Transplantierte besteht neben einer allgemeinen signifikant erhöhten Tumorinzidenz auch ein gesteigertes Risiko für eine Melanomentwicklung. Des Weiteren werden foudroyante Krankheitsverläufe unter Immunsuppression beschrieben.

Eine Dermatose, die besonders dem Einfluß von IFN $\alpha$  unterliegt, ist die Psoriasis, sowohl Induktion als auch aggravierter Verlauf sind bekannt (19, 65).

Auch bei einer unserer Patientinnen verschlechterte sich eine vor der Therapie geringfügig ausgeprägte Psoriasis unter einer Dosierung von 3 x 3 Mio IE IFN $\alpha$ . Die Psoriasis besserte sich adäquat unter einer Behandlung mit Psorcutansalbe. Der Verlauf der Psoriasis war stabil, die Ausdehnung der Herde verringerte sich von 60 % der Körperoberfläche auf 2 %, so daß die IFN $\alpha$  - Therapie fortgeführt wurde.

Unter einer IFN $\alpha$  - Therapie werden hämatologische Veränderungen dokumentiert. Durch eine Unterbrechung der Therapie oder Dosisreduktion normalisieren sich die Blutwerte häufig wieder. Einige Einzelfallstudien beschreiben eine Antikörper - vermittelte Zerstörung von Erythrozyten und Thrombozyten, die unter einer IFN $\alpha$  - Therapie auftrat (2, 5, 30, 171).

Eine IFN $\alpha$  - Therapie kann eine Steroid - refraktäre idiopatische thrombozytopenische Purpura induzieren, die mit schweren und manchmal sogar lebensgefährlichen Hämorrhagien einhergeht (23, 121). In unserem Patientenkollektiv zeigten einige Patienten zu Beginn der IFN $\alpha$  - Therapie haematologische Veränderungen. Diese beschränkten sich auf Knochenmark - Suppressionen mit Senkung der Leukozyten - und Thrombozytenzahlen.

Eine Korrelation zwischen zunehmender IFN $\alpha$  - Dosis und steigender Häufigkeit der Knochenmark - Suppression ist in unserer Studie nur eingeschränkt zu werten, da in Gruppe I 19 von 55 Patienten (34.5%) und in Gruppe III 8 von 9 Patienten (88.8%) eine KM-Suppression unter IFN $\alpha$  - Therapie zeigten, jedoch Gruppe II gar nicht von dieser Nebenwirkung betroffen war.

Die nephrotoxischen Effekte bei einer IFN $\alpha$  - Therapie bleiben oft milde bis asymptomatisch, es wurden aber auch schwere, lebensbedrohliche Nierenschäden beschrieben. Diese können sich in Form von Oligurie, akutem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom und hämolytisch - urämischem Syndrom manifestieren. (9, 10, 11, 12, 58, 84, 86, 91, 109, 128, 133, 153, 160, 163, 167, 179).

Kurschel und Mitarbeiter prüften das nephrotoxische Potential des IFN $\alpha$  mittels einer prospektiven Studie mit 58 Patienten (106). Nierenfunktionsstörungen waren vor der Therapie ausgeschlossen worden. 10 % der Patienten entwickelten einen Anstieg des Serum - Kreatinins, bei 20 % kam es zu einer leichten Proteinurie (bis zu 9 g/l).

Jones und Itri berichten, daß von 1019 mit IFN $\alpha$  - behandelten Patienten bei 25 % eine Proteinurie, 14 % eine Leukozyturie und bei 4.5 % eine mikroskopische Hämaturie auftraten. Des Weiteren kam es bei 10 % zu einer Erhöhung des Serum - Kreatinins und bei 15 % zu einem Anstieg der Harnsäure (94).

In unserem Patientenkollektiv entwickelte eine Patientin (1/72 = 1.4 %) aus Gruppe I in den ersten Tagen der IFN $\alpha$  - Therapie Harnstoff - und Kreatinin - Werte WHO° II. Bereits bei der 6. IFN $\alpha$  - Injektion lagen diese Laborwerte wieder im Normbereich.

Die Zeit zwischen der IFN $\alpha$  - Therapie und der Diagnose einer renalen Komplikation variierte bei den in der Literatur beschriebenen Patienten von einer Woche unter Therapie bis zu mehr als 6 Jahren nach Therapie.

Herrman und Mitarbeiter stellten z. B. bei einem Patienten mit Haar - Zell - Leukämie einen Monat nach Beendigung der IFN $\alpha$  - Therapie eine Glomerulonephritis fest (86).

Die durch IFN $\alpha$  - induzierten renalen Dysfunktionen sind zumeist reversibel.

Bei den Patienten, die von Lederer und Troung (109), bzw. Nair (128) sowie Durand und Mitarbeitern (56) vorgestellt wurden, war die renale Dysfunktion irreversibel und führte bei den betroffenen Patienten zu Nierenfunktionsstörungen, die eine Hämodialyse erforderten. Dies ist jedoch eher als Ausnahme zu werten, da sich in den meisten Fällen die Nierenfunktion nach Abbruch/ Beendigung der IFN $\alpha$  - Therapie wieder normalisiert. Die Schädigung der Niere durch IFN $\alpha$  scheint über unterschiedliche Mechanismen zu erfolgen. Möglicherweise führt IFN $\alpha$  zu einer erhöhten Permeabilität der glomerulären Kapillarwand, da erhöhte IFN $\alpha$  - Urin - Spiegel bei Patienten mit Minimal - Change - Glomerulonephritis gemessen wurden (190). Dies unterstreicht die Notwendigkeit regelmäßiger Laborkontrollen bei Patienten im Rahmen einer IFN $\alpha$  - Therapie des malignen Melanoms.

Kardio - vaskuläre Nebenwirkungen des IFN $\alpha$  wurden bei 5 - 20 % der Patienten gefunden. Benigne Arrhythmien sind die häufigsten Symptome bei IFN $\alpha$  - induzierten kardio - vaskulären Nebenwirkungen. Sie treten bei bis zu 20 % der Patienten auf (118). Lebensbedrohliche Arrhythmien entstehen in den seltensten Fällen einer IFN $\alpha$  - Therapie. Sarna und Mitarbeiter allerdings beschreiben einen 56-jährigen Mann, der 4 Stunden nach seiner ersten IFN $\alpha$  - Injektion zunächst über Luftnot klagte, 2 Tage später jedoch an einem Herz - Kreislaufstillstand verstarb (159).

Zumeist werden jedoch eine leichte Hypotension (RR < 105/ 60) oder Hypertonie (RR > 160/90 - 104) und Angina pectoris - artige Brustschmerzen unter IFN $\alpha$  - Therapie beschrieben.

Es kann im Verlauf der IFN $\alpha$  - Therapie aber auch zur Entwicklung einer IFN $\alpha$  - bedingten Kardiomyopathie kommen. Der erste Fall einer IFN $\alpha$  - induzierten Kardiomyopathie wurde 1988 von Cohen und Mitarbeitern vorgestellt (45). Sie beschrieben eine 62 - jährige Frau mit einem Nierenzellkarzinom, die nach einer 4 - wöchigen IFN $\alpha$  - Therapie mit Dosierungen bis zu 35 Mio IE/Tag eine dilatative Kardiomyopathie entwickelte. Die Patientin verstarb jedoch letztendlich an der metastasierenden Krankheit. In unserem Kollektiv trat kein Fall einer IFN $\alpha$  - induzierten Kardiomyopathie auf.

Kardiale Nebenwirkungen während der Therapie wurden in unserem Kollektiv bei 9,7 % (n=7/72) der Patienten dokumentiert. Bei 6 Patienten entwickelten sich lediglich in den ersten Therapietagen kardialovaskuläre Nebenwirkungen bis zu einem Schweregrad WHO $^{\circ}$  II: in Gruppe I und II hatte jeweils ein Patient eine leichte Hypertonie, in Gruppe I lag bei 3 Patienten eine nicht behandlungsbedürftige Hypotonie vor. In Gruppe II gab ein Patient anamnestisch Herzstolpern zu Beginn der IFN $\alpha$  - Therapie an, welches internistischerseits ohne entsprechenden funktionellen Befund dokumentiert wurde. Ein Patient aus Gruppe II entwickelte während der IFN $\alpha$  - Therapie eine Hypertonie mit Blutdruckwerten von 200/160 mm Hg (WHO $^{\circ}$  III), die durch Behandlung mit Adalat nicht kontinuierlich gesenkt wurden. Die IFN $\alpha$  - Therapie mußte vorzeitig abgebrochen werden. Der Blutdruck normalisierte sich nach 3 Tagen vollständig.

Kardio - vaskuläre Nebenwirkungen, induziert durch eine IFN $\alpha$  - Therapie, sind meistens dosisunabhängig und verschwinden nach den ersten Therapietagen. Risikofaktoren für die Entstehung kardialer Nebenwirkungen durch IFN $\alpha$  sind das Alter des Patienten (175), vorbestehende Herzerkrankungen (174) und HIV - Infektionen (52). Die Ausschlußkriterien für eine IFN $\alpha$  - Therapie sind entsprechend angepaßt.

In einer Studie von Jones und Itri wurden 1019 Patienten mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen täglich oder 3 x/Woche mit einer IFN $\alpha$  - Dosis von 1 - 24 Mio IE IFN $\alpha$  über 8 - 16 Wochen behandelt. Es entwickelten 5 von 1019 Patienten (0.5 %) einen Herzinfarkt. 4 von ihnen hatten eine Herz -/Kreislaufkrankung in ihrer Vorgeschichte (94). Patienten mit einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte oder instabiler kardialer Funktion werden dem entsprechend von IFN $\alpha$  - Protokollen ausgeschlossen.

Eine strenge Einhaltung von Ein- /Ausschlusskriterien vor einer IFN $\alpha$  - Therapie wird durch die aufgeführten Ergebnisse gestützt.

Unter einer IFN $\alpha$  - Therapie häufig auftretende laborchemische Veränderungen sind Erhöhungen der Leberenzyme (WHO° I) und Veränderungen der Blutfette (Abnahme des Serum - Cholesterins, Hypertriglyceridämie (94, 119, 149, 175). In unserem Patientenkollektiv kam es, bedingt durch den Metabolismus des IFN $\alpha$  und seine Wirkung auf die Permeabilität der glomerulären Kapillarwand, in 26 % (n=19) zur Erhöhung der Leberenzyme. Es zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg der Häufigkeit, da in Gruppe I 18.2 %, in Gruppe II 25 % und in Gruppe III 77,7 % der Patienten einen Leberenzym - Anstieg entwickelten. Bei insgesamt 9 Patienten (9/72; 12 %) traten Veränderungen der Leberenzyme vom WHO° III (SGOT/SGPT 5.1 - 10 x N) auf, wobei 4 Patienten aus Gruppe I in den ersten 2 - 3 Therapietagen betroffen waren. Die Leberwerte normalisierten sich danach wieder. Es war keine Dosisreduktion des IFN $\alpha$  oder Behandlung der Patienten nötig. Bei den anderen 5 Patienten, welche aus Gruppe III stammten, war laut Therapieprotokoll eine Dosisreduktion gefordert. Diese führte dann zu einer Normalisierung der Leberwerte. Wir können damit bestätigen, daß die Häufigkeit laborchemische Veränderungen abhängig von der IFN $\alpha$  - Dosis ist und nach Dosisreduktion der IFN $\alpha$  - Therapie eine Normalisierung der Laborparameter zu erwarten ist.

### **5.3 Besondere Nebenwirkungen der IFN $\alpha$ - Therapie**

Nebenwirkungen der IFN $\alpha$  - Therapie bei 4 Patienten unseres Kollektivs sollen gesondert zur Sprache kommen.

1. Eine Patientin aus Gruppe I entwickelte im Rahmen des Tilgen - Protokolls während ihres 4. IFN $\alpha$  - Zykluses einen einseitigen Hörverlust, der nach Abbruch der Therapie reversibel war.

1988 beschrieben Croghan und Mitarbeiter 17 Melanompatienten in einer Phase I Studie, die mit IFN $\alpha$  und DFMO (Difluoromethylornithine) behandelt wurden. Drei Patienten, die 9 x 10 Mio IE IFN $\alpha$  erhalten hatten, entwickelten einen Hörverlust, der nach Abbruch der Therapie reversibel war (49).

Kanda und Mitarbeiter berichten von 38 Patienten, die mit IFN $\alpha$  behandelt worden waren. Bei 15 Patienten (39.5 %) trat ein Hörverlust während der Therapie auf. Der jeweilige Hörverlust zeigte sich hauptsächlich in den Endphasen der IFN $\alpha$  - Therapie und war nach Abbruch der Therapie bei fast allen Patienten innerhalb von 7 - 14 Tagen reversibel (96).

2. In der Literatur beschreiben Piazza und Mitarbeiter 18 Männer mit einer chronischen Hepatitis C, die 6 Mio IE IFN $\alpha$  3 x/Woche über 18 Monate erhielten. 4 Patienten (22.2 %) entwickelten während dieser Zeit sexuelle Dysfunktionen wie Libidoverlust, erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen. Die Sexualhormone verringerten sich im 3. Behandlungsmonat und lagen unterhalb der Normgrenzen, stiegen aber nach einigen Tagen in den Normbereich zurück (145).

Da jedoch eine standardisierte und routinisierte Befragung zu den andrologischen Bereichen nur selten durchgeführt wird, ist von einer deutlichen Unterschätzung dieser Probleme auszugehen. Auch einer unserer Patienten (Gruppe III) gab während der IFN $\alpha$  - Therapie einen Libidoverlust an. Es stellt sich die Frage, in wie weit die onkologische Erkrankung des Patienten mental zur Entwicklung dieser Nebenwirkung beigetragen hat.

3. Eine Patientin aus Gruppe III entwickelte während der IFN $\alpha$  - Therapie einen reversiblen einseitigen Visusverlust, bedingt durch Cotton - wool Herde (siehe Abbildung 7). Die IFN $\alpha$  - Therapie mußte aufgrund dieser Nebenwirkung frühzeitig abgebrochen werden. Die Patientin befindet sich derzeit in voller Remission. Die Visusminderung ist vollständig reversibel.

Chambers und Mitarbeiter beschreiben einen 43 - jährigen Mann, der eine IFN $\alpha$  - Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B - und Hepatitis C Infektion erhalten hatte. Der Patient entwickelte einen akuten, nur teilweise reversiblen Visusverlust, induziert durch IFN $\alpha$  (38).

4. Eine Patientin aus Gruppe I zeigte während der IFN $\alpha$  - Therapie Veränderungen der Muskelenzyme WHO<sup>o</sup> II. Nach Therapieende normalisierten sich die Werte

wieder. Die Patientin leidet seit dieser Zeit an chronischen Muskel - und Knochenschmerzen, die den Verdacht zunächst auf eine Interferon - induzierte Dermatomyositis lenkten. Kutane, neurologische und laborchemische Testungen bestätigten den Verdacht nicht. Es besteht der Verdacht auf ein Fibromyalgie - Syndrom, da in ihrem Blutbild Anti - Serotonin - AK festgestellt wurden.

Eine IFN $\alpha$  - induzierte Dermatomyositis muß trotzdem als potenzielle Nebenwirkung einer IFN $\alpha$  - Therapie gesehen werden, da Dietrich und Mitarbeiter einen Melanompatienten beschreiben, der eine high - dose Therapie IFN $\alpha$ 2b erhalten hatte und eine Dermatomyositis entwickelte (53).

#### **5.4 Zusammenfassende Wertung und Ausblick**

Der Einsatz von IFN $\alpha$  in der Therapie des malignen Melanoms zeigt in randomisierten Studien Therapieerfolge bezüglich der remissionsfreien Zeit. Durch vereinzelte dem widersprechende Ergebnisse kann jedoch auch heute noch kein klares Konzept für eine "Standard" - IFN $\alpha$  - Therapie gegeben werden. Besonders die bei einer IFN $\alpha$  - Therapie auftretenden Nebenwirkungen beeinflussen den rückhaltlosen Einsatz, denn wie auch unsere Ergebnisse zeigen konnten, ist mit schwerwiegenden persistierenden Nebenwirkungen zu rechnen.

In unserem Kollektiv (72 Melanompatienten) zeigte sich, daß induziert durch die IFN $\alpha$  - Therapie, in absteigender Reihenfolge Grippe - ähnliche Nebenwirkungen (72 %), gastrointestinale Beschwerden (53 %), kutane Reaktionen (40 %) und neuro - psychiatrische Nebenwirkungen (24 %) am häufigsten auftraten. Wir haben in den einzelnen Gruppen keinen Zusammenhang zwischen der IFN $\alpha$  - Dosis und der Stärke der Nebenwirkungen festgestellt. Gerade die Kollektive mit höherer IFN $\alpha$  - Dosierung waren jedoch kleiner, so daß eine tendenzielle Zunahme der Nebenwirkungsstärke mit steigender IFN $\alpha$  - Dosis nicht auszuschließen ist. Diese Datenlage kann nur die Furcht mindern, daß in den bisher vorliegenden Protokollen bei Dosierungen von bis > 20 Mio IE IFN $\alpha$ /m<sup>2</sup> mit einem gravierenden Anstieg von WHO° III - Nebenwirkungen zu rechnen ist. Wir verweisen auch noch einmal auf den hier ausgewerteten zeitlich begrenzten Einsatz der höheren Dosierungen. Eine positive Korrelation der IFN $\alpha$  - Dosis und der

Häufigkeit einer Nebenwirkung zeigte sich bei den Grippe - ähnlichen Nebenwirkungen und den Laborparametern (Leberenzyme). Ein pathologischer Anstieg der Leberenzyme konnte bei 18.2 % der Patienten aus Gruppe I, bei 25 % der Patienten aus Gruppe II und bei 78 % der Patienten aus Gruppe III beobachtet werden.

Besondere Aufmerksamkeit galt 2 IFN $\alpha$  - behandelten Patienten, die persistierende Nebenwirkungen zeigten. Der Einfluß des IFN $\alpha$  auf die vasculäre - bzw. autoimmun - bedingte Genese der Erkrankungen fordert weitere Aufklärung.

Induziert durch die IFN $\alpha$  - Therapie waren 3 weitere Nebenwirkungen auffällig: reversibler Hörverlust, reversibler Libidoverlust und reversibler Visusverlust. Die Literatur gibt bisher keine eindeutigen Hinweise auf eine Induktion durch IFN $\alpha$ .

Die derzeitigen Publikationen zeigen eine Auseinandersetzung mit der Problematik der Wirkung / Nebenwirkungen bei IFN $\alpha$  - Therapie. Die Kombination einer Chemotherapie mit IL-2 und IFN $\alpha$  verstärkt die Antitumoraktivität bei Melanompatienten im Stadium III, die Toxizität ist managebar (60, 73). Allerdings ist der Einfluß auf die absolute Überlebenszeit gering (34.4 % (DVC + IFN $\alpha$  + IL-2) vs. 29.9 % (DVC)) (13). High - dose IFN $\alpha$  beeinflusst bei Melanompatienten im Stadium III die remissionsfreie Zeit und die absolute Überlebenszeit positiv, ist aber auch mit Nebenwirkungen assoziiert (100). Der Einsatz einer adjuvanten low - dose IFN $\alpha$  - Therapie (3 x 3 Mio IE s.c. über 3 Jahre) im Gegensatz zur chirurgischen Melanomentfernung allein beeinflusst die rezidivfreie Zeit bei Melanompatienten im Stadium III nicht (34).

Um die Frage der “Standard” - IFN $\alpha$  - Therapie / Effektivität / Nebenwirkungen und eine Identifikation von Untergruppe zu klären, die von einer IFN $\alpha$  - Therapie profitieren, ist eine weitere große klinische Studie geplant (111).

Bis zum Vorliegen neuer Erkenntnisse im Bezug auf die Nebenwirkungen einer IFN $\alpha$  - Therapie bei Melanompatienten empfehlen wir eine strenge Einhaltung der derzeitigen Ein - und Ausschlusskriterien für eine IFN $\alpha$  - Therapie. Während und nach der IFN $\alpha$  - Therapie müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Patienten erfolgen, Laborparameter bestimmt und eventuell entstanden Nebenwirkungen ausführlich dokumentiert sowie behandelt werden. Auch “seltene” oder “ungewöhnliche” Nebenwirkungen dürfen

nicht als unwichtig angesehen werden. Das Nebenwirkungsspektrum der IFN $\alpha$  - Therapie zeigt eine große Variabilität.

Der behandelnde Arzt sollte auf die psychische Betreuung der Patienten Wert legen, um den Patienten die Therapiesituation / Erkrankung zu erleichtern. Durch mentale Unterstützung lassen sich Nebenwirkungen in ihrer negativen Wahrnehmung bei den Patienten positiv beeinflussen.

## 6 LITERATURLISTE

1. Abdi EA, Venner PM (1986)  
Immune thrombocytopenia after alpha-interferon therapy in patients with cancer  
JAMA 255 (14):1878-1879
2. Abdi EA, Brien W, Venner PM (1986)  
Auto-immune thrombocytopenia related to interferon therapy  
Scand J Haematol 36 (5):515-519
3. Adams F, Quesada JR, Gutterman JU (1984)  
Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer  
JAMA 252 (7):938-941
4. Ahmann DL, Creagan ET, Hahn RG, et al. (1989)  
Complete responses and long-term survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced malignant melanoma  
Cancer 63 (2):224-227
5. Akard LP, Hoffmann R, Elias L, et al. (1986)  
Alpha - interferon and immune hemolytic anemia.  
Ann Intern Med 105 (2):306
6. Anderlini P, Buzaid AC, Legha SS (1995)  
Acute rhabdomyolysis after concurrent administration of interleukin-2, interferon - alpha and chemotherapy for metastatic melanoma  
Cancer 76 (4):678-679
7. Anonymous (1993)  
Interferon  $\beta$ -1b for multiple sclerosis  
Med Lett Drugs Ther 35 (900):61-62
8. Asnis LA, Gaspari AA (1995)  
Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy  
J Am Acad Dermatol 33 (3):393-410
9. Aul C, Germing U, Gattermann N, et al. (1996)  
Recurrent reversible nephrotic syndrome during therapy with recombinant intferon alfa  
Am J Haematol (in press)

10. Ault BH, Stapleton FB, Gaber L, et al. (1988)  
Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon  
N Engl J Med 319 (21):1397-1400
11. Averbuch SD, Austin HA 3rd, Sherwin SA, et al. (1984)  
Acute interstitial nephritis with the nephrotic syndrome following recombinant  
leukocyte a interferon therapy for mycosis fungoides  
N Engl J Med 310 (1):32-35
12. Ayub A, Zafar M, Al-Harbi A, et al. (1993)  
Acute renal failure with  $\alpha$  - interferon therapy: a case report  
Med Sci Res 21:123-124
13. Atzpodien J, Neuber K, Kamanabrou D, et al. (2002)  
Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN-alpha: results of a  
prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant  
Melanoma Chemoimmunotherapy Group (ACIMM)  
Br J Cancer 86 (2):179-184
14. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, et al. (1978)  
A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features  
comparing Clark's and Breslow's staging methods  
Ann Surg 188 (6):732-742
15. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al. (1983)  
A multifactorial analysis of melanoma.IV. Prognostic factors in 200 melanoma  
patients with distant metastases (stage III)  
J Clin Oncol 1 (2):126-134
16. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. (2000)  
A new American Joint Committee on Cancer staging system of cutaneous mela  
noma  
Cancer 88 (6):1484-1491
17. Balkwill F, Taylor-Papadimitriou J (1978)  
Interferon affects both G1 and S+G2 in cells stimulated from quiescence to  
growth  
Nature 274 (5673):798-800
18. Balkwill F (1989)  
Peptide regulatory factors  
Lancet 1060-1063

19. Barger L, Descamps V, Marck Y, et al. (2000)  
Alpha interferon-induced eczema in atopic patients infected by hepatitis C virus:  
4 case reports  
Ann Dermatol Venereol 127 (1):51-55
20. Basham TY, Merigan TC (1983)  
Recombinant interferon-gamma increases HLA-DR synthesis and expression  
J Immunol 130 (4):1492-1494
21. Baudin E, Marcellin P, Pouteau M, et al. (1993)  
Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in  
chronic hepatitis C  
Clin Endocrinol 39 (6):657-661
22. Bauherz G, Soeur M, Lustman F (1990)  
Oculomotor nerve paralysis induced by alpha-II-interferon  
Acta Neorol Belg 90 (2):111-114
23. Benjamin S, Bain BJ, Dodsworth H (1991)  
Severe bleeding associated with worsening thrombocytopenia following alpha  
interferon therapy for autoimmune thrombocytopenic purpura  
Clin Lab Haematol 13 (3):315-317
24. Blasi E, Herberman RB, Veresio L (1984)  
Requirement for protein synthesis for induction of macrophage tumoricidal  
activity by IFN-alpha and IFN-beta but not by IFN-gamma  
J Immunol 132 (6):3226-3228
25. Bleehen N, Newlands E, Lee S, et al. (1995)  
Cancer research campaign phase II trial of temozolomide in metastatic  
melanoma  
J Clin Oncol 13 (4):910-913
26. Blum A, Garbe C, Rassner G (1998)  
Früherkennung und Prävention des Melanoms  
Hautarzt 49 (11): 826-834
27. Bocchia M, Bronte V, Colombo MP, et al. (2000)  
Antitumor vaccination: where we stand  
Haematologica 85 (11):1172-1206

28. Bocci V (1994)  
Pharmacology and side-effects of interferons  
*Antiviral Res* 24 (2-3):111-119
29. Bocci V (1985)  
Distribution, catabolism and pharmacokinetics of interferons  
*Interferon, Vol.4 Elsevier, Amsterdam*:47-72
30. Braathen LR, Stavem P (1986)  
Autoimmune haemolytic anaemia associated with interferon alfa2a in patient with mycosis fungoides  
*Br Med J* 298 (6689):1713
31. Braathen LR, Hunger RE, Brand CU (2000)  
Immunotherapy in malignant melanoma  
*Zentralbl Chir* 125 (10):806-809
32. Breslow A (1970)  
Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma  
*Ann Surg* 172 (5):902-908
33. Bröcker EB, Macher E (1989)  
Stand in der Therapie des malignen Melanoms  
*MMW Sonderdruck* 131 28/29:543-546
34. Buchels HK, Bachter D, Balda BR, et al. (1998)  
Primary therapy of malignant melanomas: sentinel lymphadenectomy  
*Int J Dermatol* 37 (4):278-282
35. Burke F, Naylor MS, Davies B, et al. (1993)  
The cytokine wall chart  
*Immunol Today* 14 (4):165-170
36. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. (2002)  
Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial  
*Lancet* 358 (9285):866-869
37. Chang L, Liranzo M, Bergfeld WF (1995)  
Cutaneous side effects associated with interferon-alpha therapy: a review  
*Cutis* 56 (3):144

38. Chambers RB, Downie A, Foote B, et al. (1997)  
Interferon alfa - associated retinopathy  
J Am Osteopath Assoc 97 (1):43-45
39. Chazerain P, Meyer O, Kahn MF (1992)  
Rheumatoid arthritis - like disease after alpha - interferon therapy  
Ann Intern Med 116 (5):427
40. Christian MM, Diven DG, Sanchez RL, et al. (1997)  
Injection site vasculitis in a patient receiving interferon alfa for chronic hepatitis C  
J Am Acad Dermatol 37 (1):118-120
41. Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernadino EA, et al. (1975)  
The developmental biology of primary human malignant melanomas  
Semin Oncol 2 (2):83-103
42. Clark WH Jr, From L, Bernadino EA, et al. (1969)  
The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin  
Cancer Res 29 (3):705-727
43. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, et al. (1984)  
A study of tumour progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma  
Hum Pathol 15 (12):1147-1165
44. Cleveland MG, Malory SB (1993)  
Incomplete Reiter's Syndrom induced by systemic interferon  $\alpha$  treatment  
J Am Acad Dermatol 129:788-789
45. Cohen MC, Huberman MS, Nestro RW (1988)  
Recombinant alpha - 2 interferon-related cardiomyopathy  
AM J Med 85 (4):549-551
46. Conlon KC, Urba WJ, Smith JW 2nd, et al. (1990)  
Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy  
Cancer 65 (10):2237-2242

47. Cooke KR, Fraser J (1985)  
Migration and death from malignant melanoma  
Int J Cancer 36 (2):175-178
48. Creasy AA, Bartholomew JC, Merigan TC (1980)  
Role of G0-G1 arrest in the inhibition of tumor cell growth by interferon  
Proc Natl Acad Sci USA 77:1471-1475
49. Croghan MK, Booth A, Meyskens FL Jr (1988)  
A phase I trial of recombinant interferon-alpha and alpha – difluoromethylornithine in metastatic melanoma  
J Biol Response Mod 7 (4):409-415
50. Davis NC, McLeod GR (1986)  
Die Geschichte des Melanoms von Hunter bis Hadley (1987-1907)  
In: Balch CM, Milton GW, Shaw HM, Soong SJ (Hrsg.)  
Hautmelanome: Diagnose, Therapie und weltweite Ergebnisse  
Springer Verlag:1-8
51. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (1985)  
Cancer principles and practice of oncology  
2. Ed.: Vol. 1 and 2, JB Lippincott Company, Philadelphia
52. Deyton LR, Walker RE, Kovacs JA, et al. (1989)  
Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alfa therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma  
N Engl J Med 321 (18):1246-1249
53. Dietrich LL, Bridges AJ, Albertini MR (2000)  
Dermatomyositis after interferon alpha treatment  
Med Oncol 17 (1):64-69
54. Dorval T, Palangie T, Jouve M, et al.  
Clinical phase II trial of recombinant DNA interferon (interferon alpha 2 b) in patients with metastatic malignant melanoma  
Cancer 58 (2):215-218
55. Drapier S, Kassiotis P, Mourtada I, et al. (2000)  
Multiple cerebral infarcts associated with livedo secondary to anti-cancer therapy with interleukin 2 and interferon alpha  
Rev Neurol 156 (10) :789-791

56. Drepper H, Kohler CO, Bastian B, et al. (1994)  
Prognostic advantage for defined risk groups by lymphocyte dissection. Long term study of 3616 melanoma patients  
Hautarzt 45 (9):612-622
  
57. Dummer W, Blaheta HJ, Bastian BC, et al. (1995)  
Preoperative characterization of pigmented skin lesions by epiluminescence microscopy and high-frequency ultrasound.  
Arch Dermatol 131 (3):279-285
  
58. Durand JM, Retornaz F, Cretel E, et al. (1995)  
Crescentic glomerulonephritis during treatment with interferon -  $\alpha$ 2b  
Am J Haematol 48 (2):140-141
  
59. Enk AH, Wolfel T, Knop J (1999)  
Decreased rate of progression and induction of tumor-specific immune response by adjuvant immunotherapy in stage IV melanoma  
Hautarzt 50 (2):103-108
  
60. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. (2002)  
Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial  
J Clin Oncol 20 (8):2045-2052
  
61. Fabris P, Betterle C, Floreani A, et al. (1992)  
Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis  
Lancet 340 (8818):548
  
62. Farrell PJ, Sen GC, Dubois MF, et al. (1978)  
Interferon action: two distinct pathways for inhibition of protein synthesis by double - stranded RNA  
Proc Natl Acad Sci USA 75, 12:5893-5897
  
63. Friedman RM (1981)  
Interferons: A Primer  
Academic Press, New York:2-7
  
64. Fritsch P (1998)  
Dermatologie und Venerologie  
Lehrbuch, Springer Verlag:585 ff

65. Funk J, Langeland T, Schrumpf E, et al. (1991)  
Psoriasis induced by interferon alpha  
Br J Dermatol 125 (5):463-465
66. Garbe C, Burg G, Drepper H, et al. (1989)  
Die Prognose des malignen Melanoms im klinischen Stadium I  
Hautarzt 40:378
67. Garbe C, Orfanos CE (1989)  
Epidemiologie des malignen Melanoms in der BRD im internationalen Vergleich  
Onkologie 12 (6):253-262
68. Garbe C (1992)  
Sonne und malignes Melanom  
Hautarzt 43 (5):251-257
69. Garbe C, Zouboulis CC, Krüger S, et al. (1992)  
Kombination von Interferon- $\alpha$  mit Zytostatika: erfolgversprechender Therapieansatz beim metastasierten Melanom  
Hautarzt 43 (1):4-10
70. Garbe C (1995)  
Risikofaktoren für die Entstehung maligner Melanome und Identifikation von Risikopersonen im deutschsprachigen Raum  
Hautarzt 46 (5):309-314
71. Gershenwald JE, Buzaid AC, Ross ML (2000)  
Classification and staging of melanoma  
Clin Lab Med 20 (4):785-815
72. Gibbs P, Robinson WA, Pearlman N, et al. (2001)  
Management of primary cutaneous melanoma of the head and neck: The University of Colorado experience and review of the literature  
J Surg Oncol 77 (3):179-85
73. Gibbs P, Anderson C, Pearlman N, et al. (2002)  
A phase II study of neoadjuvant biochemotherapy for stage III melanoma  
Cancer 94 (2):470-476

74. Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, et al. (1992)  
Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long - term treatment with recombinant interferon - alpha  
Clin Exp Immunol 90 (3):363-367
75. Goldstein BG, Goldstein AO (2001)  
Diagnosis and management of malignant melanoma  
Am Fam Physician 63 (7):1374
76. Graninger WB, Hassfeld W, Pesau BB, et al. (1991)  
Induction of systemic lupus erythematosus by interferon - gamma in a patient with rheumatoid arthritis  
J Rheumatol 18 (10):1621-1622
77. Greenfield SM, Harvey RS, Thompson RP (1994)  
Rhabdomyolysis after treatment with interferon alfa  
Brit Med J 309 (6953):512
78. Gresser I, Bourali C (1970)  
Antitumor effects of interferon preparations in mice  
J Nat Cancer Inst 45 (2):365-376
79. Griffiths RW, Briggs JC (1984)  
Long term follow-up in cutaneous melanoma: the relationship of maximal tumour thickness to disease free survival, disease recurrence and death  
Br J Plast Surg 37 (4):507-513
80. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. (1998)  
Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases  
Lancet 351 (9120):1905-1910
81. Guerci AP, Guerci B, Lévy-Marchal C, et al. (1994)  
Onset of insulin - dependent diabetes mellitus after interferon - alpha therapy for hairy cell leukaemia  
Lancet 343 (8906):1167-1168
82. Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, et al. (1993)  
Interferon - associated retinopathy  
Arch Ophthalmol 111 (3):350-356

83. Hagberg H, Blomkvist E, Ponten U, et al. (1990)  
Does alpha - interferon in conjunction with radiotherapy increase the risk of complications in the central nervous system ?  
Ann Oncol 1 (6):449
  
84. Harvey M, Rosenfeld D, Davies D, et al. (1994)  
Recombinant interferon alpha and hemolytic uremic syndrome: cause or coincidence ?  
Am J Hematol 46 (2):152-153
  
85. Hauschild A, Hinrichsen H, Christophers E (2000)  
Nebenwirkungen der Interferontherapie und deren Management  
Hautarzt 51 (10):793-800
  
86. Herrman, Gabriel F (1987)  
Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with hairy -cell leukemia treated with alpha-II interferon  
N Engl J Med 316 (2):112-113
  
87. Ho VC, Sober AJ (1990)  
Therapy for cutaneous melanoma: an update  
J Am Acad Dermatol 22 (2 Pt 1):159-176
  
88. Horoszewicz JS, Leong SS, Carter WA (1979)  
Noncycling tumor cells are sensitive targets for the antiproliferative activity of human interferon  
Science 206, 4422:1091-1093
  
89. Hovanessian AG, Brown RE, Kerr IM (1977)  
Synthesis of low molecular weight inhibitor of protein synthesis with enzyme from interferon-treated cells  
Nature 268 (5620):537-540
  
90. Isaacs A, Lindenmann J (1957)  
Virus interference. I. The Interferon. By A. Isaacs and J. Lindenmann, 1957  
J Interferon Res 7 (5):429-438
  
91. Jadoul M, Piessevaux H, Ferrant A, et al. (1995)  
Renal thrombotic microangiopathy in patients with chronic myelogenous leukaemia treated with interferon -  $\alpha$ 2b  
Nephrol Dial Transplant 10 (1):111-113

92. Janssen HLA, Berk L, Vermeulen M, et al. (1990)  
Seizures associated with low - dose alpha - interferon  
Lancet 336 (8730):1580
93. Johnson TM, Smith JW 2nd, Nelson BR, et al. (1995)  
Current therapy for cutaneous melanoma  
J Am Acad Dermatol 32 (5 Pt 1):689-707
94. Jones GJ, Itri LM (1986)  
Safety and tolerance of recombinant interferon alfa-2a (Roferon®-A) in cancer patients  
Cancer 57 (8 suppl):1709-1715
95. Joss R, Tschopp L, Goldhirsch A, et al. (1980)  
Das maligne Melanom - Spontanverlauf, Therapie und Prognose  
Schweiz Med Wochenschr 110 (19):710-715
96. Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, et al. (1995)  
Interferon - induced sudden hearing loss  
Audiology 34 (2):98-102
97. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998)  
Malignes Melanom  
Hautarzt 48 (suppl 1):30-38
98. Khayat D, Avril MF, Gerard B, et al. (1992)  
Fotemustine: an overview of its clinical activity in disseminated malignant melanoma  
Melanoma Res 2 (3):147-151
99. Khlal M, Vail A, Parkin M, et al. (1992)  
Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay  
Am J Epidemiol 135 (10):1103-1113
100. Kilbridge KL, Cole BF, Kirkwood JM, et al. (2002)  
Quality-of-life-adjusted survival analysis of high-dose adjuvant interferon alpha-2b for high-risk melanoma patients using intergroup clinical trial data  
J Clin Oncol 20 (5):1311-1318

101. Kirkwood JM, Ernstoff MS, Davis CA, et al. (1985)  
Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2-interferon  
in melanoma and other cancers  
Ann Intern Med 103 (1):32-36
  
102. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. (1996)  
Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma:  
the Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684  
J Clin Oncol 14 (1):7-17
  
103. Knop J (1990)  
Immunologic effects of Interferon  
J Invest Dermatol 95 (6 suppl):72-74
  
104. Köhler U, Linse F, Sebastian G, et al. (2000)  
Akute Rhabdomyolyse als Komplikation einer Interferon-alpha Therapie bei  
erythrodermer Mycosis fungoides  
Zeitschrift für Hautkrankheiten; H+G 3 (75):138-141
  
105. Koyama Y (1983)  
Pharmacokinetics and clinical trials of HuIFN $\beta$  in malignant tumours  
Interferons IDGFN Kyoto:189-195
  
106. Kurschel E, Metz-Kurschel U, Niederle N, et al. (1991)  
Investigations on the subclinical and clinical nephrotoxicity of interferon alpha-  
2b in patients with myeloproliferative syndromes  
Ren Fail 13 (2-3):87-93
  
107. Laaksonen R, Niiranen A, Iivanainen M, et al. (1988)  
Dementia-like largely reversible syndrome after cranial irradiation and  
prolonged interferon treatment  
Ann Clin Res 20 (3):201-203
  
108. Lakhani S, Selby P, Bliss JM, et al. (1990)  
Chemotherapy for malignant melanoma: combinations and high dose produce  
more responses without survival benefit  
Br J Cancer 61 (2):330-334
  
109. Lederer E, Truong L (1992)  
Unusual glomerular lesion in a patient receiving long - term interferon - alpha  
Am J Kidney Dis 20 (5):516-518

110. Lengyel P (1982)  
Biochemistry of interferons and their actions  
Annu Rev Biochem 51:251-282
111. Lens MB, Dawes M (2002)  
Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials  
J Clin Oncol 20 (7):1818-1825
112. Levy E, Silverman MK, Vossaert KA, et al. (1991)  
Late recurrence of malignant melanoma: a report of five cases, a review of the literature and a study of associated factors  
Melanoma Res 1 (1):63-67
113. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, et al. (1992)  
Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha  
Gastroenterology 102 (6):2155-2160
114. Lohmann CP, Kroher G, Bogenrieder T, et al. (1999)  
Severe loss of vision during adjuvant interferon alpha-2b treatment for malignant melanoma  
Lancet 353 (9161):1326
115. Luger TA, Schwarz T (1990)  
Evidence for an epidermal cytokine network  
J Invest Dermatol 95 (6 suppl):100-104
116. Malbrain MLNG, van den Bergh H, Zachée P (1995)  
Further evidence for clonal nature of the idiopathic hypereosinophilic syndrome: complete hematological and cytogenetic remission induced by interferon-alpha in a case with a unique chromosomal abnormality  
Br J Haem 92:176-183
117. Manesis EK, Petrou C, Brouzas D, et al. (1994)  
Optic tract neuropathy complicating low - dose interferon treatment  
J Hepatol 21 (3):474-477
118. Martino S, Ratanatharathorn V, Karanes C, et al. (1987)  
Reversible arrhythmias observed in patients treated with recombinant alpha - 2 interferon  
J Cancer Res Clin Oncol 113 (4):376-378

119. Massaro E, Borden E, Hawkins MJ, et al. (1986)  
Effects of recombinant interferon - alpha 2 treatment upon lipid concentrations and lipoprotein composition  
J Interferon Res 6 (6):655-662
120. Matsuya M, Abe T, Tosaka M, et al. (1994)  
The first case of polymyositis associated with interferon therapy  
Intern Med 33 (12):806-808
121. Matthey F, Ardeman S, Jones L, et al. (1990)  
Bleeding in immune thrombocytopenic purpura after alpha - interferon  
Lancet 335 (8687):471-472
122. McClay EF, McClay ME (1996)  
Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma  
Semin Oncol 23 (16):744-753
123. McCredie M, Coates M, Grulich A (1994)  
Cancer incidence in migrants to New South Wales (Australia) from the Middle East, 1972-91  
Cancer Causes Control 5 (5):414-421
124. Merimsky O, Reider-Groswasser I, Inbar M, et al. (1990)  
Interferon-related mental deterioration and behavioral changes in patients with renal cell carcinoma  
Eur J Cancer 26 (15):596-600
125. Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD (1991)  
Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha  
Neurology 41 (5):672-676
126. Meyers JD, Flournoy N, Sanders JE, et al. (1987)  
Prophylactic use of human leukocyte interferon after allogeneic marrow transplantation  
Am Intern Med 107 (6):809-816
127. Myskens FJ Jr, Kopecky KJ, Taylor CW, et al. (1995)  
Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study  
J Natl Cancer Inst 87 (22):1710-1713

128. Nair S, Ernstoff MS, Bahnson RR, et al. (1992)  
Interferon-induced reversible acute renal failure with nephrotic syndrome  
Urology 39 (2):169-172
129. Nathanson L (1996)  
Interferon adjuvant therapy for melanoma  
Cancer 78 (5):944-947
130. Nestle FO (2000)  
Dendritic cell vaccination for cancer therapy  
Oncogene 19 (56):6673-6679
131. Niederle N, von Wussow P (1990)  
Interferone: präklinische und klinische Befunde  
Springer Verlag, Berlin:1-2
132. Niiranen A, Laaksonen R, Iivanainen M, et al. (1988)  
Behavioral assessment of patients treated with alpha - interferon  
Acta Psychiatr Scand 78 (5):622-626
133. Noel C, Vrtovsnik F, Facon T, et al. (1992)  
Acute and definitive renal failure in progressive multiple myeloma treated with  
recombinant interferon alpha - 2a; report on two patients  
Am J Haematol 41 (4):298-299
134. Nouri K, Valor P, Rodriguez FM, et al. (1996)  
Interferon alpha-induced interstitial pneumonitis in a patient with cutaneous  
T - cell lymphoma  
J Am Acad Dermatol 35 (2 Pt 1):269-270
135. Obadina M, Verma U, Hawkins M, et al. (1996)  
Immunomodulation following chemotherapy  
Breast Cancer Res Treat 38 (1):41-48
136. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, et al. (1994)  
Stellungnahme und Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen  
Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des Malignen  
Melanoms der Haut - Stand 1993/94  
Hautarzt 45 (5):285-291

137. Orlow SJ, Friedman-Kien AE (1992)  
Cutaneous ulcerations secondary to interferon alpha therapy of Kaposi's sarcoma  
*Arch Dermatol* 128 (4):566
  
138. Parodi A, Semino M, Gallo R, et al. (1993)  
Bullous eruption with circulating pemphigus - like antibodies following  
interferon - alpha therapy  
*Dermatology* 186 (2):155-157
  
139. Pauluzzi P, Kokelj F, Perkan V, et al. (1993)  
Psoriasis exacerbation induced by interferon alpha. Report of two cases.  
*Acta Derm Venereol* 73 (5):395
  
140. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K (1987)  
In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis  
of pigmented skin lesions  
*J Am Acad Dermatol* 17 (4):571-583
  
141. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. (1998)  
Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous  
melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group  
*J Clin Oncol* 16 (4):1425-1429
  
142. Pestka S (1983)  
The purification and manufacture of human interferons  
*Sci Am* 249 (2):36-34
  
143. Peters M (1989)  
Wirkungsmechanismen der Interferone  
*Semin Liver Dis* 9,4:5-9
  
144. Piazza M, Tosone G, Borgia G, et al. (1997)  
Long - term interferon - alpha therapy does not affect sex hormones in males  
with chronic hepatitis C  
*J Interferon Cytokine Res* 17 (9):525-529
  
145. Pigatto PD, Bigardi A, Legori A, et al. (1991)  
Allergic contact dermatitis from beta-interferon in eyedrops  
*Contact Dermatitis* 25 (3):199-200

146. Prasad S, Waters B, Hill PB, et al. (1992)  
Psychiatric side effects of interferon alpha-2b in patients treated for hepatitis C  
Clin Res 40:840A
147. Purvin VA (1995)  
Anterior ischemic optic neuropathy secondary to interferon alfa  
Arch Ophthalmol 113 (8):1041-1044
148. Quesada JR, Gutterman JU (1986)  
Psoriasis and alpha -interferon  
Lancet 1 (8496):1466-1468
149. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al. (1986)  
Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review  
J Clin Oncol 4 (2):234-243
150. Read SJ, Crawford DH, Pender MP (1995)  
Trigeminal sensory neuropathy induced by interferon - alpha therapy  
Aust N Z J Med 25 (1):54
151. Reinhold U, Hartl C, Hering R, et al. (1997)  
Fatal rhabdomyolysis and multiple organ failure with adjuvant high-dose  
interferon alpha in malignant melanoma  
Lancet 349 (9051):540-541
152. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, et al. (1987)  
Psychiatric complications of long - term interferon alfa therapy  
Arch Intern Med 147 (9):1577-1580
153. Rettmar K, Kienast J, Van de Loo J (1995)  
Minimal change glomerulonephritis with reversible proteinuria during interferon  
alpha 2a therapy for chronic myeloid leukemia  
Am J Haematol 49 (4):355-356
154. Rönnblom LE, Alm GV, Öberg KE (1991)  
Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors.  
Ann Intern Med 115 (3):178-183
155. Russel-Jones R (2000)  
Interferon-alpha therapy for melanoma  
Clin Exp Dermatol 25 (1):1-6

156. Sacchi S, Kantarjian H, O'Brien S, et al. (1995)  
Immune-mediated and unusual complications during interferon alfa therapy in chronic myelogenous leukemia  
J Clin Oncol 13 (9):2401-2407
157. Salman H, Bergman M, Bessler H, et al. (1999)  
The effect of interferon on mouse myocardial capillaries: an ultrastructural study  
Cancer 85 (6):1375-1379
158. Salzo S, Gengaro A, Boccoli G, et al. (1990)  
Primary hypothyroidism associated with IL-2 and IFN $\alpha$ 2-therapy of melanoma and renal carcinoma  
Eur J Cancer 26 (11-12):1152-1156
159. Sarna G, Figlin R, Callaghan M (1983)  
Alpha (human leucocyte) interferon as treatment for non - small cell carcinoma of the lung: a phase II trial  
J Biol Response Mod 2 (4):343-347
160. Sawamura M, Matsushima T, Tamura J, et al. (1992)  
Renal toxicity in long - term  $\alpha$  - interferon treatment in a patient with myeloma  
Am J Hematol 41 (2):146
161. Schafer M, Messer T, Wegner U, et al. (1999)  
Psychiatric side effects during adjuvant therapy with interferon-alpha in patients with malignant melanoma: Clinical evaluation as well as diagnostic and therapeutic possibilities  
Hautarzt 50 (9):654-658
162. Schilling PJ, Kurzrock R, Kantarjian H, et al. (1991)  
Development of systemic lupus erythematosus after interferon therapy for chronic myelogenous leukemia  
Cancer 68 (7):1536-1537
163. Schlaifer D, Dumazer P, Spenatto N, et al. (1994)  
Hemolytic-uremic syndrome in a patient with chronic myelogenous leukemia treated with interferon alpha  
Am J Haematol 47 (3):254-255

164. Schmoll HJ (1988)  
Zusammenfassung und Perspektiven  
In: Schmoll HJ, Schöpf E (Hrsg.)  
Lokale und systemische Tumorthherapie mit Interferonen  
Aktuelle Immunologie 5  
Zuckschwerdt-Verlag:1-5
165. Schubert A (1998)  
Zur Epidemiologie des malignen Melanoms  
Zeitschr Hautkr, H+G3 (73):152-156
166. Schultz RM, Papamatheakis JD, Chirigos MA (1977)  
Interferon: an inducer of macrophage activation by polyanions  
Science 197, 4304: 674-676
167. Selby P, Kohn J, Raymond J, et al. (1985)  
Nephrotic syndrome during treatment with interferon  
Br Med J 290 (6476):1180
168. Sertoli MR, Bernengo MG, Ardizzoni A, et al. (1989)  
Phase II trial of recombinant alpha-2b interferon in the treatment of metastatic skin melanoma  
Oncol 46 (2):96-98
169. Shearer M, Taylor-Papadimitriou J (1987)  
Regulation of cell growth by interferon  
Cancer Metastasis Rev 6 (3):199-221
170. Shivers SC, Wang X, Li W, et al. (1998)  
Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome  
JAMA 280 (16):1410-1415
171. Shrestha R, McKinley C, Bilir BM, et al. (1995)  
Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection  
Am J Gastroenterol 90 (7):1146-1147
172. Silver RT, Szatrowski TP, Peterson B, et al. (1996)  
Combined alpha Interferon (rIFNalpha2b) and low dose Cytosine Arabinoside (ARA - C) for PH + chronic phase chronic myeloid leucemia  
Blood 88; 638 (suppl 1)

173. Sober AJ, Burstein JM (1995)  
Precursors to skin cancer  
Cancer 75 (2 suppl):645-650
174. Sonnenblick M, Rosin A (1991)  
Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases.  
Chest 99 (3):557-561
175. Spiegel RJ (1986)  
Intron A (IFN $\alpha$ 2b): clinical overview and future directions  
Semin Oncol 13 (3 suppl 2):89-101
176. Stadler R, Garbe C (1990)  
Interferon Therapie beim malignen Melanom  
Z Hautkr 65 (5):504-507
177. Stanton GJ, Weigent DA, Fleischmann WR Jr, et al. (1987)  
Interferon review  
Invest Radiol 22 (3):259-273
178. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K (1987)  
In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of  
small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma.  
J Am Acad Dermatol 17 (4): 584-591
179. Stratta P, Canavese C, Dogliani M, et al. (1993)  
Hemolytic - uremic syndrome during recombinant  $\alpha$ -interferon treatment for  
hairy cell leukemia  
Ren Fail 15 (4):559-561
180. Tartour E, Schlumberger M, Dorval T, et al. (1995)  
Endocrine involvement in immunotherapy  
Ann Endocrinol 56 (2):143-148
181. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993)  
Interferon  $\beta$ -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis.II. MRI  
analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled  
trial  
Neurology 43 (4):662-667

182. Tossing G (2001)  
New developments in interferon therapy  
Eur L Med Res 6 (2):47-65
183. Vial T, Descotes J (1994)  
Clinical toxicity of the interferons  
Drug Saf 10 (2):115-150
184. Vilcek J, Gresser I, Merigan TC (1980)  
Regulatory functions of interferons  
Ann NY Acad Sci 350:1-129
185. Wallace J (1985)  
What's next for interferon ?  
MD 5:97-104
186. Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, et al. (1992)  
Lupus - like autoimmune disease induced by interferon therapy for  
myeloproliferative disorders  
Clin Immunol Immunopathol 65 (1):70-74
187. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al. (1994)  
The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha  
therapy for chronic hepatitis C  
Am J Gastroenterol 89 (3):399-403
188. Weck PK, Buddin DA, Whisnant JK (1988)  
Interferons in the treatment of genital human papillomavirus infections  
Am J Med 85 (2A):159-164
189. Weinberg JM, Wolfe JT, Sood S, et al. (1997)  
Cutaneous necrosis associated with recombinant Interferon injection  
Acta Derm Venereol 77 (2):146-148
190. Wilson CB (1991)  
The renal response to immunologic injury  
In: Brenner BM, Rector FC (eds)  
The kidney, 4th edn. Saunders, Philadelphia, pp 1062-1181
191. Wölfer LU, Goerdts S, Schröder K, et al. (1996)  
Interferon- $\alpha$ -induzierte Psoriasis vulgaris  
Hautarzt 47 (2):124-128

192. Wozniak KD, Wohlrab W (1982)  
Malignes Melanom der Haut  
Wiss Beitr Halle 11:R70
193. Wussow P von, Deicher H (1985)  
Intralesional treatment of advanced malignant melanoma with natural IFN  
Blut 51:234
194. Wussow P von (1986)  
Einteilung, Synthese und biologische Eigenschaften von Interferonen  
In: Hoffschneider P  
Immuntherapie mit Interferonen  
Akt Immunol Vol. 1:3-10
195. Zimmermann T, Andresen S, Schmitt H, et al. (2001)  
Efficacy of elective lymph node dissection in malignant melanoma of the  
extremities and trunk. An analysis in view of the sentinel lymph node biopsy  
Zentralbl Chir 126 (4):279-282

## **7 DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. T. A. Luger für die Bereitstellung des Themas, Frau PD Dr. med. D. Nashan für Ihre unermüdliche Unterstützung, tatkräftige Betreuung und Power, OA Dr. med. M. Fluck aus der Fachklinik Hornheide, meinem Mann Stefan Eicholt, meiner Familie und meinen Freunden.

## 8 LEBENSLAUF

### Persönliche Daten:

Name: Christina Yvonne Eicholt, geb. Frind  
Geburtsdatum: 08.05.1976  
Geburtsort: München  
Familienstand: verheiratet

### Schulische Ausbildung:

1982 - 1986 Johannes Grundschule, Rheine  
1986 - 1995 Kopernikus Gymnasium, Rheine  
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

### Berufliche Ausbildung:

1995 - 1996 Studium der Medizin, RWTH Aachen  
1996 - 2002 Studium der Medizin, WWU Münster  
1997 Physikum  
1998 Famulatur Chirurgie, Praxis J.A.C. Pol  
& Dr. med. H. J. Daus, Rheine  
1998 Famulatur Anästhesie und Intensivmedizin,  
Mathias Spital, Rheine  
Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Elisabeth Hospital, Ibbenbüren  
1999 Erstes Staatsexamen  
Famulatur Dermatologie, Kaiser-Franz-Josef Spital, Wien  
Famulatur Innere Medizin, Kaiser-Franz-Josef Spital, Wien  
2000 Zweites Staatsexamen, mündliche Prüfung in  
Pharmakologie und Augenheilkunde  
2001 - 2002 Praktisches Jahr an der WWU Münster, Wahlfach Dermatologie  
Drittes Staatsexamen  
Erlangen der Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des  
ärztlichen Berufes als Ärztin im Praktikum  
2002 - 2003 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie an der Universitätsklinik  
Essen, Direktor: Prof. Dr. med. M. Goos  
2004 Approbation als Ärztin  
Seit 1.5.2004 Assistenzärztin an der Fachklinik Hornheide,  
Leitender Arzt Dermatologie: PD Dr.med. H.J.Schulze

## Promotion:

2000 - 2003      Anfertigung einer Promotionsarbeit auf dem Gebiet der adjuvanten Chemotherapie des malignen Melanoms in der onkologischen Dermatologie der WWU Münster;  
Prof. Dr. T.A. Luger  
Thema: „Nebenwirkungsspektrum der IFN $\alpha$  - Therapie in niedriger, mittlerer bis hoher Dosierung an 98 Patienten in der onkologischen Dermatologie“

## Zusätzliche Tätigkeiten:

1997 - 1998      studentische Hilfskraft am Institut für Anatomie (Präparierkurs)  
1998              studentische Hilfskraft am Institut für Anatomie (Histologiekurs)  
1998              Kurs: General Pathologie I, Prof. Böcker  
1998 - 1999      Kurs: General Pathologie II, Prof. Böcker  
2000 - 2001      Lehrtätigkeit bei der Johanniter - Unfallhilfe  
2001              Teilnahme an der 41. DDG-Tagung in Berlin  
Präsentation eines Posters sowie eines Abstracts zum Thema:  
„Das Profil der Nebenwirkungen einer niedrig-, mittel- bis hochdosierten IFN alpha Therapie an 72 Melanompatienten“

## Sonstige Kenntnisse:

**EDV**              Textverarbeitung  
Datenbanken  
Kommunikation und Internet  
Graphikprogramme  
Betriebssystem Windows und Windows XP

**Sprachen**        Deutsch            (Muttersprache)  
Englisch          (erweiterte Kenntnisse)  
Französisch      (Grundkenntnisse)  
Latein             (Latinum)

Christina Eicholt