

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

Nebenwirkungsspektrum von pegyliertem Interferon α 2a bei der adjuvanten Behandlung
von Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren bzw. bei Patienten mit
Lymphknotenmetastasierung

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms Universität Münster

vorgelegt von
Broschk, Andreas
aus Essen
2006

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. C. Sunderkötter
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. T. Kucharzik

Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.06

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Dermatologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. T.A. Luger
Referent: Univ.-Prof. Dr. C. Sunderkötter
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. T. Kucharzik

Zusammenfassung

Nebenwirkungsspektrum von pegyliertem Interferon α 2a bei der adjuvanten Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren bzw. bei Patienten mit Lymphknotenmetastasierung

Andreas Broschke

Hintergrund: Bei Melanompatienten mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko (Tumordicke > 1,5 mm und/oder regionalen Lymphknotenmetastasen) hat nach vollständiger Entfernung des Primärtumors Interferon α (IFN α) als erste Substanz zu einem signifikanten Vorteil für die Behandelten geführt. Durch pegylierte Zubereitungsformen von Interferon- α werden durch eine veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik längere Zeit höhere Serumspiegel nach subkutaner Applikation erreicht.

Methode: Ziel der retrospektiven Auswertung der Krankenakten von Patienten mit Melanomen, welche eine adjuvante PegIFN α 2a erhalten haben, war die Erfassung der Nebenwirkungen bezogen auf Ausprägung und Häufigkeit während des Therapieverlaufs.

Ergebnis: Zwischen Juli 2002 und Oktober 2004 wurde bei 25 Patienten mit AJCC Stadien IA bis IIIB der Hautklinik Münster adjuvant PegIFN α 2a (180 μ g/Woche s.c.) initiiert. Es waren 11 männliche und 14 weibliche mit einem medianen Alter bei Diagnose von 57,3 Jahren (23,3 – 81,2 Jahren). Unter den Veränderungen der Laborparameter dominierten ansteigende Leberenzyme (49,8%) und Leukopenie (49,7%). Subjektive Nebenwirkungen traten in Form von grippe-ähnlichen- (32,6%), neuropsychischen- (8,9%), oder gastrointestinalen Symptomen (5,6%) auf. Grad 3 Toxizitäten waren selten mit 4,5% bei SGPT/SGOT, 4,4% bei Thrombopenie und 1,1% bei Leukopenie, Grad 4 Toxizität trat nur bei Leberwerten auf und lediglich zu 0,6%. Bei 9 Patienten erfolgte aufgrund der Nebenwirkungen eine Dosisreduktion und bei 8 Patienten (2 nach Dosisreduktion) wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen frühzeitig abgebrochen. Ein Patient wünschte selbst den Abbruch der Therapie.

Schlussfolgerung: PegIFN α 2a ist für Melanome mit mittlerem und hohem Risiko nach chirurgischer Sanierung gut einzusetzen. Nebenwirkungen sind deutlich geringer als bei der Hochdosis IFN (HDI) Therapie, in Teilen auch geringer als bei einer niedrig dosierten IFN (LDI) Therapie. Da noch keine ausreichenden, evidenzbasierten Daten für den Einsatz von PegIFN α 2a existieren, ist der Einsatz für Patienten im Rahmen kontrollierter Studien anzuraten.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.06

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Interferone

1.1	Definition.....	1
1.2	Entdeckung der Interferone.....	1
1.3	Klassifikation.....	2
1.3.1	Alpha-Interferon.....	4
1.3.2	Beta-interferone.....	4
1.3.3	Gamma-Interferone.....	5
1.3.4	synthetische Interferone.....	5
1.3.5	nicht-pegylierte Interferone.....	6
1.3.6	pegylierte Interferone.....	6
1.4	Pharmakokinetik von IFN α und pegyliertem IFN α	8
1.5	Wirkungsmechanismus der Interferone.....	10
1.5.1	Antivirale Aktivität des IFN α	11
1.5.2	Immunregulatorische und antitumorale Wirkung des IFN α	12
1.6	Anwendungsgebiete von IFN.....	13
1.7	Nebenwirkungen einer IFN Therapie.....	15

2 Malignes Melanom

2.1	Definition.....	18
2.2	Geschichte des malignen Melanoms.....	18
2.3	Epidemiologie	18
2.4	Risikofaktoren	19
2.5	Vorläuferläsionen.....	20
2.6	Diagnose	20
2.7	Einteilung des malignen Melanoms in Subtypen.....	21
2.8	Staging des malignen Melanoms.....	22
2.9	Klassifikation und Stadieneinteilung.....	24
2.10	Prognose.....	26
2.11	Therapie des malignen Melanoms.....	27
2.11.1	Operatives Vorgehen.....	27
2.11.2	Adjuvante Therapie.....	28
2.11.3	Adjuvante IFN α Therapie.....	29

2.11.4 Palliative Therapie.....	31
2.12 Nachsorge.....	32
2.13 Ziele der Arbeit.....	33

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten.....	34
3.2 Operative Verfahren und Ausbreitungsdiagnostik.....	34
3.3 Dosis und Dosismodifikation.....	37
3.4 Nebenwirkungen einer IFN α -Therapie und deren Therapie.....	39
3.5 Datenerhebung.....	41
3.6 Auswertung der Daten.....	42

4 Ergebnisse

4.1 Patientenidentifizierung.....	43
4.2 Alter und Geschlecht.....	43
4.3 Lokalisation und Tumordaten.....	44
4.4 Stadieneinteilung.....	45
4.5 Therapieumfang.....	47
4.5.1 Dosis des Gesamtkollektivs und der Patienten	47
4.5.2 Dosis unterschieden nach Modifikation, Geschlecht und Stadien.....	48
4.5.3 Dosisverteilung differenziert nach Abbruch und planmäßiger Therapie.....	50
4.6 Toxizitätsauswertungen	54
4.7 Gründe für den Abbruch der Therapie.....	58
4.8 Progressanalyse.....	60

5 Diskussion

5.1 Behandlungskollektiv.....	62
5.2 Notwendigkeit einer adjuvanten Immuntherapie.....	64
5.3 Adjuvante Therapiestrategien.....	65
5.4 Adjuvante Interferon α Therapie.....	67
5.5 Rationale für pegylierte Interferone.....	71
5.6 Nebenwirkungsspektrum bei der Hepatitis Therapie mit Interferon α ...	72

5.7	Nebenwirkungsspektrum der adjuvanten Melanom Therapie bei verschiedenen Interferon α Schemata im Vergleich zu dem hier untersuchten Patientenkollektiv.....	75
5.8	Wertung und Ausblick.....	81
6	Literaturverzeichnis.....	84
7	Curriculum vitae.....	99
8	Danksagung.....	100
9	Anhang.....	I-II

Abkürzungsverzeichnis

A	AAF	Interferon α aktivierter Faktor
	ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
	AJCC	American Joint Committee on Cancer
	ALM	akrolentiginöse Melanom
	ANA	antinukleäre Antikörper
	AS	Aminosäuren
	ATP	Adenosintriphosphat
C	cm	Zentimeter
	ck	Kreatininkinase
	CML	chronische myeloische Leukämie
	CT	Computertomographie
D	DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
	DFS	disease free survival
	d.h.	dass heißt
	DNA	Desoxyribunokleinsäure
	DNS	dysplastisches Nävusyndrom
	dsRNA	doppelsträngiger RNA
	DZ	Dendritische Zellen
E	ECOG	Easter Cooperativ Oncology Group
	eIF2	eukaryontischen Initiationsfaktor
	ELND	elektiven Lymphknotendisektion
G	GDP	Guanosindiphosphat
	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
	γ -GT	Gammaglutamyltransferase
H	HDI	Hochdosis Interferon
	HCV	Hepatitis-C-Virus
I	I.E.	Internationale Einheiten
	IFN	Interferon
	IFN α	Interferon alpha
	IFN β	Interferon beta
	IFN γ	Interferon gamma
	IFNAR1	interferon alpha receptor 1
	IFNAR2	interferon alpha receptor 2
	IFNGR1	interferon gamma receptor 1
IFNGR2	interferon gamma receptor 2	

	i.m.	intramuskulär
	IL-2	Interleukin-2
	ISGF3	interferon stimulated gene factor 3
	i.v.	intravenös
J	JAK-1	Januskinasen 1
K	KD	kilo Dalton
L	LDH	Lactatdehydrogenase
	LDI	Niedrigdosis Interferon
	LK	Lymphknoten
	LMM	Lentigo maligna Melanom
M	MHC	Major Histocompatibility Complex
	Mio	Millionen
	MRT	Magnet Resonanz Tomographie
	MW	Mittelwert
	Mx	Mx-Proteine
N	NCI	Nationale Cancer Institute
	NK-Zellen	Natürliche Killer Zellen
	NM	noduläres Melanom
	NW	Nebenwirkungen
	NZN	Nävuszellnävi
O	OASE	2'5'-Oligoadenylat-Synthetase
	OS	Gesamtüberleben
P	PEG	Polyethylenglykol
	PegIFN	pegyliertes Interferon
	PegIFN α 2a	pegyliertes Interferon α 2a
	PegIFN α 2b	pegyliertes Interferon α 2b
	PET	Positronen-Emissiontomographie
	pg	pikogramm
R	RCC	renal cell carzinom (Nierenzellkarzinom)
S	s.c.	subkutan
	SD	Schilddrüse
	SLND	Sentinel-Lymphknoten-Dissektion / Schilddrüsenlymphknotenbiopsie
	SSM	superfiziell spreitendes Melanom
	STAT-1	signal transducers and activators of transcription 1
	STAT-2	signal transducers and activators of transcription 2

T	T3	Trijodthreonin
	T4	Thyroxin
	TD	Tumordicke
	TSH	Thyroxin stimulierendes Hormon
	TYK-2	Tyrosinkinase 2
U	UKM	Universitätsklinikum Münster
	UV	Ultraviolett
W	WHO	World Health Organization
Z	z.B.	zum Beispiel
	ZNS	zentrales Nervensystem
	z.T.	zum Teil

1 Interferone

1.1 Definition

Interferone sind eine heterogene Gruppe von Proteinen bzw. Glykoproteinen, die den Zytokinen zugerechnet werden. Sie vermitteln mannigfaltige physiologische und pathophysiologische Effekte. Als Reaktion einer Antigenexposition wie z.B. bei einer Virusinfektion, werden sie im Rahmen der Immunantwort vor allem von Leukozyten sezerniert. Neben der antiviralen Eigenschaft zeigen sie auch antitumorale und immunmodulatorische Fähigkeiten. Interferone sind außer an der Immunantwort auch an Wachstum, Differenzierung und Funktion von Zellen beteiligt, beeinflussen Entzündungsreaktionen und die Blutbildung [73;106].

1.2 Entdeckung der Interferone

Bereits Isaacs und Lindenmann postulierten 1957 bei Untersuchungen zum Phänomen der „Virus-Interferenz“ die Existenz eines Stoffes, der Zellen, die bereits viral infiziert sind vor Folgeinfektionen gleicher und anderer Viren schützt [112].

Ihre Vermutung stützte sich auf folgende Beobachtung: sie infizierten Chorioallantoismembranen von Hühnereiern mit inaktivierten Influenzaviren und mit an Erythrozyten fixierten, inaktivierten Influenza Viren, wobei beide Viruspräparate vor einer Folgeinfektion schützten. Überraschend stellten sie fest, dass auch Chorioallantoismembranen von Hühnereiern, die lediglich mit der flüssigen Phase der an Erythrozyten fixierten und inaktivierten Virusbestandteile behandelt wurden, vor Zweitinfektion geschützt wurden. Dieser von ihnen postulierte lösliche Stoff, dessen Existenz und Wirkungsmechanismus den Wissenschaftlern letztlich unbekannt war, nannten sie Interferon [112].

Es folgte der Nachweis, dass die Interferone den Proteinen zuzurechnen sind und dass der Schutz vor Folgeinfektion nicht auf eine Beeinflussung des Virus zurückzuführen ist, sondern auf Effekte, die auf die Zelle ausgeübt werden. Dadurch konnte auch gezeigt werden, dass die Inhibition der viralen Replikation nicht von der Virusspezies abhängt (Übersicht in: [68]). Heute weiß man, dass die Immunabwehr im Allgemeinen wie auch im Speziellen bei der Abwehr von Viren

auf zwei wesentlichen Prinzipien basiert, die angeborene und adaptive Immunität. Zu der angeborenen Immunität gehören insbesondere Granulozyten und Makrophagen, die eingedrungene pathogene Mikroorganismen erkennen und beseitigen. Gleichzeitig schütten sie durch ihre Aktivierung Zytokine wie Interferone und andere Chemokine aus. Durch die Freisetzung dieser Immunmediatoren wird u.a. auch die adaptive Immunantwort initiiert, indem spezifische Lymphozyten, die T- und B-Zellen an den Ort des Geschehens rekrutiert werden. Die adaptive Immunantwort gegen pathogene Viren basiert häufig auf der Ausbildung von spezifischen Antikörpern gegen Viruspartikel durch B-Zellen. Somit stellt Interferon einen Mittler zwischen dem angeborenen und adaptiven Immunsystem dar.

1965 konnten Wheelock et al. ein Protein nachweisen, welches zwar antivirale Eigenschaften besaß, jedoch anders als bisher bekannte Interferone säurelabil war [196]. Dieser Interferontyp wurde als Immuninterferon bekannt. So kam es zur Abgrenzung der bis dahin bekannten Interferone als Typ-I-Interferone und dem Immuninterferon als Typ-II-Interferon (Übersicht in: [68]).

Erste Studien zur Behandlung von „humanen“ Tumoren wurden 1971 von Hans Strander unternommen bei Patienten mit osteogenen Sarkom, die er mit humanem Interferon behandelte [177].

1.3 Klassifikation

Interferone gehören zu den Zytokinen und wurden ursprünglich aufgrund ihrer antiviralen Fähigkeit entdeckt. Heutzutage werden ihnen mannigfaltige Effekte in der Immunantwort zugeordnet; darüber hinaus kommt der Interaktion bei der Differenzierung und dem Wachstum von Zellen eine wichtige Bedeutung zu.

Man kann die Interferone in drei Klassen unterteilen: α -, β - und γ -Interferon. Aufgrund der Ähnlichkeiten von Interferon α und β ist es heute gebräuchlich, diese als Typ-I-Interferone dem Interferon γ als Typ-II-Interferon gegenüberzustellen.

Interferon α und β weisen eine Sequenzhomologie auf, außerdem zeigen sich die Typ-I-Interferone als säurestabil, was beim Typ-II-Interferon nicht zu beobachten ist. Auch in der räumlichen Struktur unterscheiden sich die beiden Interferontypen.

Interferon α/β Monomere bestehen aus 5 α -Helices, welche über Schleifen miteinander verbunden sind. Beim Interferon γ handelt es sich um ein Homodimer mit zwölf über Schleifen verbundene α -Helices [102].

Es zeigen sich auch funktionelle Gemeinsamkeiten, da Interferon α und Interferon β an denselben membranständigen Rezeptor binden, ein Heterodimer aus zwei Ketten „*interferon alpha receptor 1*“ (IFNAR1) und „*interferon alpha receptor 2*“ (IFNAR2). Der Rezeptor des Interferon γ ist ein Heterodimer aus zwei Ketten „*interferon gamma receptor 1*“ (IFNGR1) und „*interferon gamma receptor 2*“ (IFNGR2) [190]. Der gemeinsame Rezeptor für Interferon α und β wird auf Chromosom 21 codiert, wohingegen sich die Informationen für den alleinigen Interferon γ Rezeptor auf einem Gen des Chromosoms 6 befinden [192].

Tabelle 1.1: Übersicht der Interferone [96;106;139;190]:

Interferon	IFN α	IFN β	IFN γ
Molekulargewicht KD	19	24	45
Tertiärstruktur	Monomer	Monomer	Homodimer
Ort des Strukturgens	Chromosom 9	Chromosom 9	Chromosom 12
Säurestabilität	stabil	stabil	labil
Aminosäureanzahl	166	166	146
Produktions Stimuli	Viren, Bakterien, doppelsträngige RNA, Polynukleotide	Viren, Bakterien, doppelsträngige RNA, Polynukleotide	Antigene, Mitogene
Produzenten	Monozyten, Makrophagen	Fibroblasten	T-Zellen, NK
Rezeptor	Heterodimer aus IFNAR1 und IFNAR2	Heterodimer aus IFNAR1 und IFNAR2	Heterodimer aus IFNGR1 und IFNGR2

Allen Interferonen ist die antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung gemeinsam, sowie ihre Speziesspezifität [102]. Die Expression der Interferongene und damit die Produktion von Interferonen werden durch verschiedene Stimuli aktiviert. Grundsätzlich gibt es viele verschiedene Stimuli, die in folgende Kategorien aufgeteilt werden können: körperfremde Nukleinsäuren (z.B. von Viren), Zellen und Antigene [175].

1.3.1 Alpha-Interferone

Dieser Interferontyp zeigt als einziger verschiedene Subtypen, die auch alle von unterschiedlichen Genen exprimiert werden und nicht durch posttranslationale Modifikation entstehen. Diese Gene zeigen eine Homologie von 50-65% und befinden sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 9. Es ist auffällig, dass sie keine Introns besitzen; auch stehen sie in enger räumlicher Beziehung zueinander, sind aber nicht zwangsläufig benachbart.

Die 20 verschiedenen Subtypen der Alpha-Interferone (IFN α) bestehen aus 165-166 Aminosäuren (AS), und zeigen zwischen den AS 110 und 155 eine Übereinstimmung in der Sequenz von 75%, was auf die Codierung für die Rezeptorbindungsdomäne an dieser Stelle schließen lässt.

Sie werden als IFN α 1, IFN α 2, etc. bezeichnet. Es ist eine weitere Differenzierung zwischen IFN α 2a und IFN α 2b möglich, allerdings liegt der Unterschied nur bei einer Aminosäure in der Polypeptidkette, wobei die einzelnen Subtypen die gleiche biologische Aktivität aufweisen [163;190].

Es kommt zur Bildung von Disulfidbrücken zwischen einzelnen Aminosäuren, wobei die Verbindung von AS 28 und 138 essentiell für die biologische Wirksamkeit ist, nur wenige Subtypen weisen N-glykosilierungen auf [68;175].

1.3.2 Beta-Interferone

Die Klasse der Beta-Interferone (IFN β) besteht im Gegensatz zu den Alpha-Interferonen nur aus einem Protein, weist also keine Subtypen auf. Das einzige Gen, welches für das IFN β codiert, liegt ebenfalls auf dem kurzen Arm des 9. Chromosoms. Es liegt eine Sequenzhomologie von 25-30% zwischen den Genen der Alpha und Beta Klasse der Interferone vor. Ferner zeichnet sich die Gemeinsamkeit ebenfalls durch das ungewöhnliche Fehlen von Introns in den Genen auf. Das IFN β besteht aus 166 Aminosäuren und weist mehrere Disulfidbrücken auf, von denen die Verbindung von AS 31 und 141 essentiell für die Funktion ist. IFN β ist n-glykosidisch glykosiliert und zeigt auch eine andere Pharmakokinetik als IFN α , da es eher im Gewebe als im Plasma anzutreffen ist [68;175].

1.3.3 Gamma-Interferone

Auch die Klasse der Gamma-Interferone (IFN γ) besteht nur aus einem Protein, ein Glykoprotein, welches von nur einem Gen codiert wird. Es existieren zwei Subtypen, welche allerdings durch posttranslationale Modifikation entstehen [163].

Das Gen für IFN γ zeigt den typischen Aufbau eukaryontischer Gene mit Introns und Exons. Auch sonst unterscheidet sich das IFN γ stark von den beiden anderen Klassen, weshalb es ihnen als Typ-II-Interferon gegenüber gestellt wird (siehe Tabelle 1.1). IFN γ , früher auch als Immuninterferon bezeichnet, weist eine wichtige Stellung in der Immunregulation auf [143].

Im Rahmen der Th1-Immunantwort hat IFN γ Einfluss auf die Aktivierung der Phagozytose von Makrophagen zur Eliminierung von Mikroorganismen, auch indem es den sauerstoffabhängigen Stoffwechsel der Makrophagen verbessert. Zur Abwehr intrazellulärer Organismen wird die „*delayed type hypersensitivity reaction*“ aktiviert. Th1-Zellen produzieren bei der Immunantwort IFN γ in erster Linie als Folge der Konfrontation mit Bakterien, Viren sowie Kontaktallergenen [68;184].

1.3.4 Synthetische Interferone

Bereits 1973 wurde ein Verfahren entwickelt, bei dem Bakterien fremde Erbsubstanz z.B. DNA Segmente, die für menschliche Proteine kodieren, eingeschleust wurde. Durch diese rekombinanten Gene gelang es, menschliche Proteine, wie Wachstumsfaktoren, Interferone oder Hormone in großen Mengen zu synthetisieren. 1980 gelang es, das Gen für IFN α zu klonieren, nachdem man es aus Leukozytenkulturen isoliert hat. Durch Einschleusung in das Bakterium *Escherichia coli* konnte IFN α 2a in großen Mengen produziert werden, und 1986 erlangte dieses gentechnologische Produkt für die Behandlung der Haarzelleukämie die Zulassung. Anschließend erfolgte diese für die Behandlung des malignen Melanoms und des Karposi-Sarkoms in zahlreichen Ländern [82].

IFN β und IFN γ liegen in natürlicher Form als Glykoproteine vor, was für die meisten α -Interferone nicht zutrifft. Der Glykosilierungsgrad ist allerdings nicht entscheidend für die biologische Wirksamkeit oder die Struktur, da durch

Klonierung in Prokaryozyten synthetisierte Interferone teilweise ebenfalls keine Glykosylierung aufweisen und dennoch ihre biologische Wirksamkeit entfalten [143].

1.3.5 Nicht-pegylierte Interferone

Wichtige Vertreter kommerziell verfügbarer α -Interferone stellen zurzeit das aus *Escherichia coli* hergestellte rekombinante IFN α 2a (Handelsname: Roferon®) und IFN α 2b (Handelsname: IntronA®). Diese unterscheiden sich nur durch die Aminosäure an Position 23, wo IFN α 2a Lysin aufweist und IFN α 2b Arginin [3].

Auch β -Interferone werden gentechnologisch hergestellt (Handelsnamen sind z.B.: Avonex®, Rebif®). Es ist möglich Modifikationen vorzunehmen; so wurde beim IFN β 1b (Handelsname: Betaferon®) die Aminosäure Serin an Position 17 gegen Cystein ausgetauscht um dem Präparat eine bessere Stabilität beim Herstellungsprozess zu verleihen [190]. Während IFN β 1a (Handelsname: Avonex®) mit natürlichem, humanem β -Interferon gleich ist, unterscheidet sich IFN β 1b durch das Fehlen der Kohlenhydrat-Seitenkette [3].

Das rekombinante IFN γ 1b (Handelsname: Imukin®) stellt einen wichtigen Vertreter der γ -Interferone (siehe auch Tabelle 1.3) [190].

1.3.6 Pegylierte Interferone

Seit 2000 stehen die pegylierten α -Interferone, pegyliertes IFN α 2a (Handelsname: Pegasys®) und pegyliertes IFN α 2b (Handelsname: PegIntron®) zur Verfügung (siehe Abb. 1.1). Durch die kovalente Koppelung eines verzweigten, 40 KD schweren, hydrophoben Polyethylenglykol Moleküls (bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol]) über eine Amid-Bindung an einen Lysin-Rest des IFN α 2a erhält man mono-pegyliertes IFN α 2a [202]. Pegyliertes IFN α 2b erhält man hingegen durch die Anheftung eines 12 KD schweren, linearen PEG Moleküls an IFN α 2b [199]. Es kommen Isomere vor, die an unterschiedlichen Stellen den PEG Rest tragen. Die Anheftung bei PegIFN α 2a geschieht hauptsächlich an vier verschiedenen Lysinresten innerhalb des Moleküls, an Position 31, 121, 131 und 134 [198].

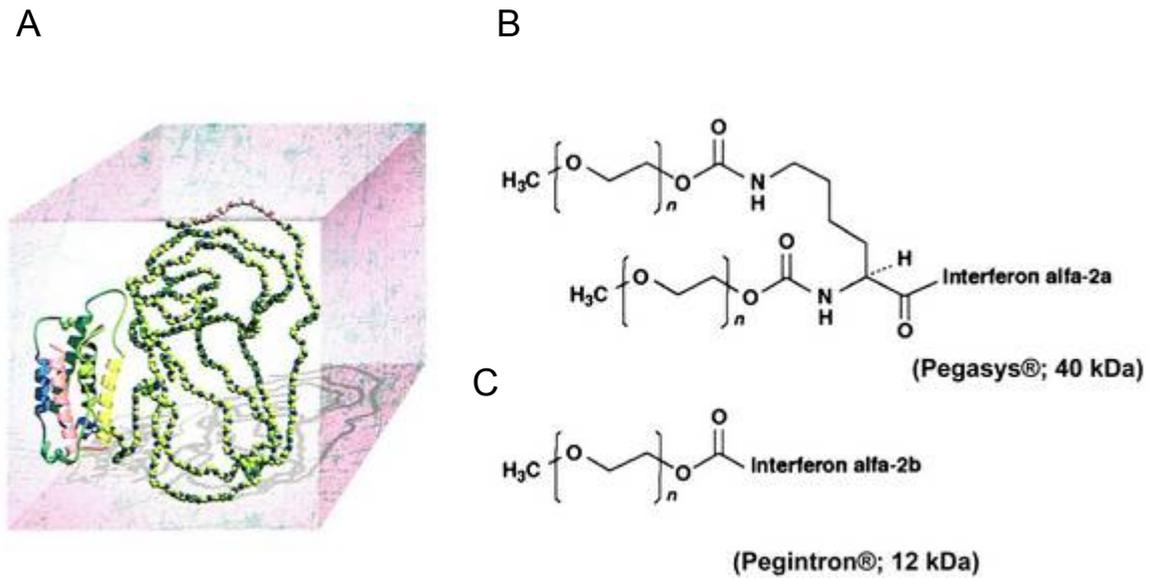


Abb. 1.1: **A:** Kopplung von Interferon α mit Polyethylenglycol (PEG); **B:** PegIFN α 2a entsteht durch Kopplung mit einem verzweigten, 40 KD schweren, hydrophoben Polyethylenglykol Moleküls an IFN α 2a; **C** = PegIFN α 2b entsteht durch Anheftung eines 12 KD schweren, linearen PEG Moleküls an IFN α 2b (adaptiert nach: [152])

Meist handelt es sich bei den Präparaten um Gemische von Molekülen mit unterschiedlichen Lokalisationen des PEG. Die Pegylierung führt zu zahlreichen Veränderungen in den pharmakodynamischen und pharmokinetischen Eigenschaften. Als wichtigste Veränderung ist die deutliche Verlängerung der Halbwertszeit beim PegIFN α 2a, im Gegensatz zu den normalen Interferonen anzusehen, wodurch eine ambulante Therapie ermöglicht werden kann. Auch ist häufig ein Anstieg der Virämie an den behandlungsfreien Tagen bei der Behandlung mit nicht-pegylierten IFN α im Gegensatz zum pegylierten IFN α zu beobachten [199]. Die Anreicherung in den verschiedenen Kompartimenten des Organismus unterscheidet sich, die größten Konzentrationen treten im Blut und in der Leber auf. Dieser Effekt hat zur Folge, dass PegIFN α 2a nicht zwangsläufig gewichtsabhängig dosiert werden muss, da das Blutvolumen bei unterschiedlich schweren Personen nicht stark variiert. PegIFN α 2a wird von unspezifischen Proteasen, hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt, während der Abbau von PegIFN α 2b in der Niere geschieht.

Durch das höhere Molekulargewicht des PegIFN α 2a resultiert im Vergleich zum PegIFN α 2b eine verminderte Clearance und durch die länger bestehenden

Plasmaspiegel ist eine Suppression von z.B. Hepatitis-C-Viren (HCV) länger möglich [145].

Allerdings scheint die spezifische Aktivität der verschiedenen pegylierten IFN α Gemische mit ihren Isomeren stark abzuweichen. So liegt die Aktivität immer unter der, der nicht pegylierten Interferone, da es zu Anheftung des PEG im Bereich der Rezeptorbindungsstelle kommen kann und somit das Molekül inaktiviert wird. Die Restaktivität ist bei PegIFN α 2b mit verbliebenen 13 bis 37% weitaus höher als beim PegIFN α 2a mit 7% [125;145;198].

1.4 Pharmakokinetik von IFN α und pegyliertem IFN α

Interferon α 2a erreicht 3,8 bzw. 7,3 Stunden nach intramuskulärer (i.m.) bzw. subkutaner (s.c.) Applikation von 36 Mio I.E. Serumspitzenkonzentrationen von durchschnittlich 2.020 pg/ml bzw. 1.730 pg/ml. Die Bioverfügbarkeit lag sowohl bei subkutaner, als auch bei intramuskulärer Verabreichung bei über 80%. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 3,7 bis 8,5 Stunden, wichtigster Eliminationsweg ist der renale Katabolismus. Mehrfache tägliche i.m. Verabreichungen bis zu 28 Tage lang führten zu 2-4fachen höheren Serumwerten im Vergleich zur Einmalapplikation. Dies führte jedoch nicht zu Veränderungen in den Eliminationsparametern. Das Interferon α 2b zeigt vergleichbare Werte. Die höchste Konzentration im Serum fand sich 3 bis 12 Stunden nach Applikation von 5 Mio I.E. und 6 bis 8 Stunden nach Verabreichung von 10 Mio I.E., wobei intramuskuläre und subkutane Verabreichung keinen Unterschied in den Werten aufwiesen. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 2-3 Stunden bzw. 6-7 Stunden. Die Bioverfügbarkeit lag bei 100% [154;202].

Serumkonzentrationen von PegIFN α 2a sind 3-6 Stunden nach einmaliger subkutaner Applikation von 180 μ g nachweisbar. Nach 24 Stunden sind bereits 80% der maximalen Serumkonzentration erreicht, wobei die absolute Bioverfügbarkeit von PegIFN α 2a bei 84% liegt und damit im Bereich des IFN α 2a. PegIFN α 2a wird anhaltend resorbiert, wodurch 72 bis 96 Stunden nach Anwendung Höchstkonzentrationen nachweisbar sind.

PegIFN α 2a verteilt sich hauptsächlich in der Blutbahn und der extrazellulären Flüssigkeit; Gewebeanreicherungen findet man in Leber, Niere und Knochenmark.

Die systemische Clearance ist um den Faktor 100 geringer als beim nativen IFN α 2a. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von PegIFN α 2a liegt mit 65 Stunden über der des PegIFN α 2b mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 40 Stunden.

Die Serumkonzentrationen erhöhen sich bei wöchentlicher Einmalgabe und erreichen nach 6-8 wöchiger Gabe um das Zwei- bis Dreifach erhöhte Werte im Vergleich zur Einmalapplikation. Dieser Effekt ist jedoch nach achtwöchiger Behandlung erschöpft, und es kommt zu keinem weiteren Serumkonzentrationsanstieg. PegIFN α 2a ist nach Einmalgabe eine volle Woche (168 Stunden) im Serum nachweisbar (6575 pg/ml; siehe auch Tabelle 1.2).

Das PegIFN α 2b zeigt maximale Serumkonzentrationen nach 15-44 Stunden, welche 48-72 Stunden nach Verabreichung anhalten. Es tritt ebenfalls eine Akkumulation bei mehrfacher Anwendung auf [23;28;128;146;159].

Aus diesen pharmakokinetischen Daten lässt sich zum einen eine deutlich kontinuierlichere vorhandene wirksame Serumkonzentration von pegylierten Interferonen gegenüber ihren nicht-pegylierten Muttersubstanzen mit ihren rasch abfallenden Serumspiegeln ableiten. Darüber hinaus zeigt sich jedoch auch, dass lediglich PegIFN α 2a über einen Zeitraum von mehr als 120 Stunden suffiziente Plasmaspiegel aufrechterhalten kann. Nach Untersuchung einiger Autoren liegen suffiziente Plasmaspiegel bei PegIFN α 2b nur für 48 Stunden vor [22]. Dies könnte erklären, warum die virale Suppression über 3 Monate bei wöchentlicher PegIFN α 2b Gabe nicht die gleiche Wirksamkeit wie PegIFN α 2a aufweist.

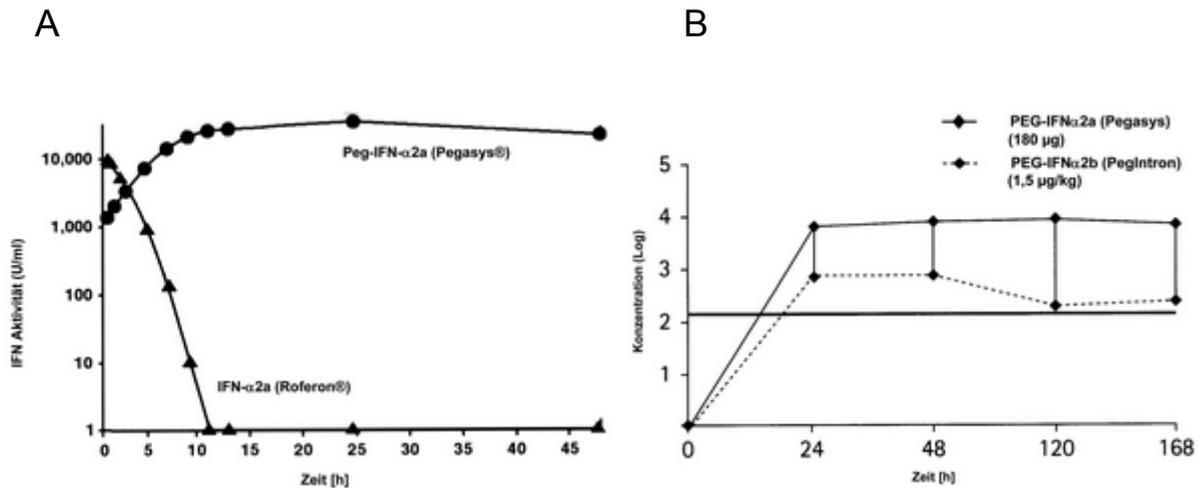


Abb. 1.2: **A:** Veränderte Halbwertszeit von pegyliertem und nicht-pegyliertem IFN α (adaptiert nach: [152]; **B:** Unterschiede der beide pegylierten Interferone in Bezug auf die Pharmakokinetik, die Linie bezeichnet das Detektionslimit (adaptiert nach: [22])

Tabelle 1.2 Mittlere Serumkonzentration von PegIFN (adaptiert nach [22])

	24 h (pg/ml) + SD ¹	48h (pg/ml) + SD	120h (pg/ml) + SD	168h (pg/ml) + SD
PegIFN α 2a	6019,7 +/- 4682,8	6915,8 +/- 4682,9	8444,6 +/- 4709,3	6757,0 +/- 4942,5
PegIFN α 2b	791,7 +/- 341,6	847,5 +/- 478,4	216,7 +/- 136,9	280,7 +/- 469,7

¹= Standardabweichung

1.5 Wirkungsmechanismus der Interferone

Die Interferone entfalten ihre Wirkung durch Bindung an spezifische Rezeptoren an der Zelloberfläche je nach Interferontyp I oder II. Die Anzahl der IFN Rezeptoren an der Zelloberfläche, welche eine hohe Affinität aufweisen, liegt zwischen 500 und 2.000 [149].

Nach Bindung an den Rezeptor kommt es zur Internalisierung des IFN-Rezeptor-Komplexes durch Endozytose. Eine Verschmelzung des Endozytose Vesikels mit dem Lysosom bewirkt eine Erniedrigung des pH-Wertes innerhalb des Vesikels, was zum Lösen des IFN-Rezeptor-Komplexes führt. Während das IFN seine Wirkung intrazellulär über so genannte „Second Messenger“ realisiert, scheint der Rezeptor wieder in die Membran eingebaut zu werden [68;106]. Durch die Signalvermittlung der „Second Messenger“ kommt es zur Induktion von Genen, deren Produkte zur Wirkung des IFN beitragen.

Auch kann direkt über die Anbindung an den Rezeptor eine Kaskade ausgelöst werden, die über mehrere intrazelluläre Schritte zur Expression IFN induzierter Gene führt (siehe 1.5.1) [180].

Viele Gene werden von allen drei Interferonen aktiviert, jedoch reagieren manche nur auf Stimuli, die von einem der beiden Typen der Interferone ausgeübt werden. Die Induktion verändert bis zu 50-100 Zellproteine und beeinflusst dadurch das Verhalten der Zellen [13].

1.5.1 Antivirale Aktivität des IFN α

Die antivirale Wirkung von IFN α besteht in der Induktion zweier Enzyme, der 2'5'-Oligoadenylat-Synthetase (OASE) und der Proteinkinase p1. Beide Enzyme benötigen neben der Induktion des IFNs auch die Anwesenheit von doppelsträngiger RNA (dsRNA) um aktiv zu werden. Diese dsRNA ist häufig während des Replikationsmechanismus von RNA Viren vorhanden, z.B. bei einer Hepatitis-C-Virus Infektion. Deswegen wird heute auch eine Kombination aus pegyliertem Interferon α und Ribavirin als Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung chronischer Virushepatitiden angesehen [108]. Die OASE verknüpft ATP zu Oligoadenylaten, bestehend aus 2-50 Monomeren Adenylat. Diese Oligoadenylate aktivieren eine bereits vorhandene Ribonuklease, die unspezifisch sowohl virale als auch zelluläre RNA abbaut und somit die Replikation stark beeinträchtigt. Eine Gegenregulation findet über die Phosphodiesterase statt, welche die Dauer der Proteinsynthesehemmung begrenzt, indem sie die gebildeten Oligoadenylate abbaut [21;71].

Die Proteinkinase p1 greift in die Translationvorgänge der Zelle ein. Nach IFN Induktion kommt durch intrazelluläre dsRNA über eine Autophosphorylierung zur Aktivierung der Proteinkinase p1. So aktiviert phosphoryliert sie den eukaryontischen Initiationsfaktor der Translation eIF2. Dies geschieht auch unabhängig von der Anwesenheit von dsRNA. Nach dem phosphorylierter eIF2 GDP gebunden hat, kommt es mit dem „*Guanyl nucleotid exchange factor*“ zur Ausbildung eines festen Komplexes, wodurch eIF2 nicht mehr zur Initiation der Translation zur Verfügung steht [68;71].

Durch Induktion von 2'5'-Oligoadenylat-Synthetase und der Proteinkinase p1 wird die komplette Proteinbiosynthese der viral infizierten Zelle gehemmt.

1.5.2 Immunregulatorische und antitumorale Wirkung des IFN α

Das Wirkspektrum von IFN α beinhaltet die proinflammatorische Immunmodulation, die Regulation der Zelldifferenzierung, die Inhibition der Tumorzellproliferation und die Antiangiogenese [135]. IFN α inhibiert direkt die Proliferation von normalen und Tumorzellen. Es führt zu Herabregulierung von Onkogenexpression und induziert Tumorsuppressor Gene. Eine gesteigerte MHC I Expression bringt eine verstärkte Immunantwort mit sich [16]. Ein wichtiger Effekt von IFN α ist es, die Fähigkeit von Nk-Zellen zu steigern um Tumorzellen abzutöten [81]. Der antiproliferative Effekt wird durch Genexpression in der Zelle vermittelt. Durch Bindung an den IFN Rezeptor kommt es zur Aktivierung des JAK-1/TYK-2 Systems, welches mit den intrazellulären Domänen der Untereinheiten des IFN Rezeptors assoziiert ist. Es phosphoryliert die Substrate STAT-1 und STAT-2, so genannte Signalvermittler, die als Aktivatoren der Transkription fungieren. Die Phosphorylierung der STAT führt zur Ausbildung zweier Komplexe, AAF, ein Homodimer aus STAT-1 und ISGF3, und einem Heterotrimer aus STAT-1, STAT-2 und einem weiteren Mitglied aus der Familie der Transkriptionsfaktoren. Nach Wanderung in den Zellkern kommt es zur Bindung der Komplexe an spezifische Promoterregionen der DNA und zur vermehrten Transkription IFN induzierter Gene. So führt die Induktion von Tumorsuppressorgenen über die Inhibition der Proteinsynthese und über die Arretierung der Zelle in der G₀/G₁-Phase zu einem antiproliferativen Effekt [106;180;190].

Jedoch wiesen gerade Tumore mit guter Ansprechrate auf eine Interferontherapie wie das Melanom nur geringe direkte inhibitorische Effekte auf die Proliferation von Tumorzellen auf [16]. Die Rolle des Wirtsimmunsystems scheint eine größere Rolle zu spielen als in der Vergangenheit gedacht. Typ-I-Interferone induzieren die Differenzierung von Th1 Zellen und die Entstehung und Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen. Der Einfluss von Typ-I-Interferonen auf die Differenzierung und Funktion von Dendritischen Zellen (DZ) scheint ein wichtiger Aspekt in der antitumoralen Immunität zu sein. Dendritische Zellen gelten als zentrale antigenpräsentierende Zellen und weisen eine zentrale Rolle in der Immunantwort auf. Ferner ist IFN in der Lage die Differenzierung von Monozyten

in DZ zu unterstützen. Die Entdeckung von natürlich vorkommenden plasmazytoiden DZ, welche 200-1.000fach vermehrte IFN Produktion als andere Blutzellen aufweisen, zeigt die Verbindung von IFN mit Dendritischen Zellen für eine schnelle Immunantwort. Besonders IFN α ist in die Interaktion zwischen angeborenen und erworbenen Immunsystem involviert. Um den Effekt des humoralen und zellulären Wirtsimmunsystems gegen spezifische Tumorantigene zu zeigen, wurden Mäusen IFN α/β resistente Tumorzellen injiziert. Der antitumorale Effekt war jedoch ähnlich ausgeprägt wie bei der Vergleichsgruppe mit IFN-sensitiven Tumorzellen. Bei Mäusen werden Antikörper gegen intravenös applizierte Tumorantigene gebildet, und CD4+ T-Zellen stellen einen wichtigen Part in der IFN vermittelten Suppression des Tumorwachstums dar. Der beste Nachweis für die Effektivität von IFN α gegen Malignome ist die direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der durch IFN induzierten Immunaktivierung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) und der Überlebensrate dieser Patienten [16].

1.6 Anwendungsgebiete von IFN

Die verschiedenen Interferone finden heutzutage vielseitige Anwendungsmöglichkeiten. Teilweise finden sie Verwendung zur Monotherapie, es gibt Kombinationstherapien mit anderen Pharmazeutika, und Interferone werden auch als adjuvantes therapeutisches Mittel eingesetzt. Generell stellen chronische Virusinfektionen und Malignome in zunehmendem Maße eine Indikation für eine IFN Therapie.

IFN α stellt bei chronischer Hepatitis B und C das Medikament der ersten Wahl. Bei der chronischen Hepatitis C wird heute überwiegend pegyliertes Interferon α in Kombination mit Ribavirin verwendet. Bei den malignen Erkrankungen stellen vor allem die myeloproliferativen Erkrankungen wie die CML, metastasierte Pankreastumore und das Karposi-Sarkom Therapieindikationen für IFN α , sowie die adjuvante Therapie bei malignen Melanomen [106]. Weitere Einsatzgebiete und auch Einzelfallbeschreibungen für eine IFN α Therapie zeigt Tabelle 1.3.

1996 wurde in der Europäischen Union IFN β 1b zur Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose eingeführt. Diese stellt in unseren Breiten die häufigste entzündlich-neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters.

Inzwischen sind in Deutschland drei Präparate (Avonex®, Rebif® und Betaferon®) zugelassen. Die β -Interferon Therapie ist im deutschsprachigen Raum als Basistherapie akzeptiert [122;141].

IFN γ ist als Zusatztherapie bei der septischen Granulomatose in Deutschland zugelassen. Bei dieser handelt es sich um einen angeborenen Defekt in dem oxidativen Metabolismus der Granulozyten und Monozyten. Der positive Effekt des IFN γ (Imukin®) auf die Phagozytose wird genutzt, um die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen bei Patienten mit septischer Granulomatose zu senken [184].

Tabelle 1.3: Übersicht über die Einsatzgebiete der Interferone [13;106;122;141;184;190]:

Interferon	Produktname	Zulassung	Einzelfall-Beschreibungen
IFN α 2a	Roferon ®	Haarzellenleukämie, Kaposi Sarkom, CML, kutanes T-Zell-Lymphom, chron. Hepatitis B und C, Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, Nierenzell-Karzinom, Malignes Melanom, Multiples Myelom	Condylomata accuminata, Plasmazytom, Hypernephrom
IFN α 2b	Intron A ®		
IFN α 2a pegyliert	Pegasys ®	chronische Hepatitis C	
IFN α 2b pegyliert	PegIntron ®	adjuvante Therapie beim Malignen Melanom*	
IFN β 1a	Avonex ®	Multiple Sklerose	
IFN β 1b	Betaferon ®		
IFN β -humanes	Fiblaferon ®	Virusenzephalitits, Herpes Zoster generalisatus, Varizellen, virale Innenohrinfekte, undiff. Nasopharynxkarzinom	
IFN γ 1b	Imukin ®	Septische Granulomatose	Osteoporose

* Zulassung zu erwarten (Firmenmitteilung Essex und Roche)

1.7 Nebenwirkungen einer IFN Therapie

Das Nebenwirkungsspektrum einer IFN Therapie ist sehr vielfältig. Häufig kommt es zu frühen systemischen zytokininduzierten Nebenwirkungen (NW) wie Fieber, Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Kopfschmerzen, sowie Gelenk- und Muskelschmerzen. Diese „grippeähnlichen“ Nebenwirkungen sind meistens dosisabhängig und bedeuten für den Großteil der Patienten nur eine leichte Beeinträchtigung. Sie sind im Allgemeinen durch Einnahme von Analgetika wie Paracetamol gut zu kontrollieren, auch bringt die Applikation am Abend Vorteile, da die Beschwerden praktisch verschlafen werden [10]. Jedoch kommt es in 10-20% der Fälle zu Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen, wodurch es zu Dosisreduktion oder sogar zum Therapieabbruch kommen kann [52;106].

Das Auftreten von späten systemischen zytokininduzierten Nebenwirkungen ist oft mit schwer erfassbaren Toxizitäten des zentralen und peripheren Nervensystems vergesellschaftet. Diese bringen neben Depression, Einschränkung des kognitiven Bereiches, selten auch Delirium und Koma mit sich und führen meist zu einer Dosisreduktion, häufig auch zum Therapieabbruch [52]. Es finden sich hepatische Nebenwirkungen, Myelosuppression, sowie Nebenwirkungen im Bereich der Schilddrüse, Niere und Gastrointestinaltrakt. Das ganze Spektrum Interferon induzierter Nebenwirkungen zeigt Tabelle 1.4.

Allgemein beeinflusst auch die Applikationsart das Auftreten von Nebenwirkungen, zumindest den Beginn der Beschwerden. Bei intravenöser Verabreichung treten Nebenwirkungen in einem geringeren Zeitabstand auf als bei subkutaner Gabe des IFNs.

Durch die Verwendung der pegylierten α -Interferone ist es gelungen, die Eliminationshalbwertszeit deutlich zu verlängern und damit auch die Applikationshäufigkeit zu vermindern. Dadurch treten die direkt nach Applikation auftretenden NW durch die gesenkte Applikationshäufigkeit zwar seltener auf, die Nebenwirkungs- bzw. Toxizitätsrate scheint aber nicht reduziert zu sein [106].

Die Nebenwirkungen einer IFN Therapie und einer Therapie mit pegyliertem IFN sind gleichzusetzen. Auch treten NW bei der Therapie mit IFN α 2a, IFN α 2b, PegIFN α 2a und PegIFN α 2b ungefähr gleich häufig auf [10]. Lediglich die Reizung der Injektionsstelle ist bei der PegIFN Therapie häufiger zu beobachten [120].

Es gibt Kontraindikationen, die unbedingt beachtet werden müssen. Wegen der antiproliferativen Wirkung der Interferone werden Leukozytenwerte unter 1.500 und Thrombozytenwerte unter 50.000 im Allgemeinen als Kontraindikation angesehen. Auch bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, hauptsächlich im Rahmen der Behandlung der Virushepatitiden und einer Autoimmunerkrankung, sollte von einer IFN Therapie abgesehen werden. Weiter sind Psychosen bzw. Depressionen, aktives zerebrales Krampfleiden, Drogen oder Alkohol Abusus, Schwangerschaft, sowie Zustand nach Nierentransplantation und mangelnde Compliance zu nennen.

Chronische Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Leukozytenwerte zwischen 1.500 und 3.000, sowie Thrombozytenwerte von 50.000 -100.000 stellen eine relative Kontraindikation [106].

Tabelle 1.4: Übersicht der Nebenwirkungen einer IFN/pegIFN Therapie [1;53;64;87;104;105;140;162;164;168;187;197]:

Häufigkeit	Art der Nebenwirkung
Häufigste NW	Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen
Häufige NW	Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Einschränkung der Gedächtnisleistung und Aufmerksamkeit, "Sicca-Syndrom", Erytheme an der Einstichstelle
Gelegentliche NW	Veränderung des Geschmacksinns, Erbrechen, Diarrhö, Schwindelsymptomatik, Somnolenz, hypotone Kreislaufdysregulationen, Hypertriglyzeridämien, Hyperthyreose, Hypothyreose, Depression, Hysterie, Gereiztheit, Schlafstörungen, Exantheme, Vitiligo, Alopezie, Pruritus
seltene NW	Arrhythmie, respiratorische Insuffizienz, Anämie,Diabetis, Paranoide Psychose, Angstzustände, Suiizidalität, Xerophthalmie, Sarkoidose, Polyneuropathien, Retinopathien, Delirium, Desorientiertheit, Koma, Tinnitus, plötzlicher Hörverlust, Vaskulitiden, Bullöses Pemphigoid, SLE, rheumatoide Arthritis
sehr seltene NW	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronarischämien, "Cotton-wool spots", akuter Visusverlust, Netzhautblutung, Myopathie, akute Rhabdomyose mit Nierenversagen, interstitielle Pneumonie, Agranulozytose

Tabelle 1.5: Häufige Laborparameter, die sich während einer IFN Therapie verändern können und ein Maß für die Schwere der Nebenwirkung darstellen:

Laborparameter	Veränderung
γ-GT und GOT/GPT	Anstieg
alkalischen Phosphatase und Laktatdehydrogenase	Anstieg
Leukozyten und Granulozyten	Abfall
Thrombozyten	Abfall

2 Malignes Melanom

2.1 Definition

Das maligne Melanom ist ein invasiv wachsender Tumor ausgehend von Melanozyten. Primäre Lokalisation des malignen Melanoms ist die Haut, allerdings können maligne Melanome auch von in den Schleimhäuten, Leptomeningen, der Uvea, Retina und Cochlea lokalisierten Melanozyten ausgehen. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur lymphogenen und hämatogenen Streuung [19;59;94].

2.2 Geschichte des malignen Melanoms

Die erste Veröffentlichung über ein Melanom stammt von John Hunter aus dem Jahre 1787. Der histologische Beweis nach heutigen Kriterien, dass es sich dabei tatsächlich um ein Melanom handelte, wurde interessanterweise erst 1968 erbracht (Übersicht in: [41]). Die erste Beschreibung der Krankheitsentität als „Melanosis“ geht auf Rene Laennec aus dem Jahre 1812 zurück. Erste Fallbeispiele wurden von William Norris ab 1820 beschrieben. Norris postulierte Grundsätze über Epidemiologie, Pathologie, dem klinischen Bild und der Therapie des Melanoms. William Sampson Handley legte 1907 die operative Behandlung von Melanomen fest, bestehend aus ausgedehnter Resektion, Lymphknoten-dissektion und Amputation in ausgewählten Fällen. Obwohl er seine Ergebnisse nur auf eine Obduktion eines weit fortgeschrittenen Melanoms stützte, galten diese Regeln mehr als 50 Jahre (Übersicht in: [41]).

2.3 Epidemiologie

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist seit 1940 stark im Anstieg, sowohl bei beiden Geschlechtern, als auch in allen Ländern [118]. Alle 10-15 Jahre erfährt der jährliche Zuwachs eine Verdoppelung. Allgemein steigt die Inzidenzrate des malignen Melanoms schneller als die aller anderen Krebsarten [61;170].

Ein wichtiges Charakteristikum ist dabei, dass Personen sog. Keltischer Komplexion (Fitzpatrick Hauttyp I und II, d.h. rötliche bis blonde Haare und blaue

Augen) ein erhöhtes Risiko an einem Melanom zu erkranken aufweisen [19]. Im Vergleich zeigten Personen afrikanischer Abstammung gegenüber Menschen hellen Hauttyps eine Inzidenz, die 5-10mal niedriger ist. Die Inzidenz unter der asiatischen Bevölkerung ist um Faktor 10-100fach geringer und somit weltweit die niedrigste. In Deutschland beträgt die Inzidenz zurzeit 12-15 Fälle auf 100.000 Einwohner pro Jahr [17]. Die Altersverteilung zeigt eine Glockenkurve mit einem Erkrankungsmaximum zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Lentigo maligna Melanome und akrolentiginöse Melanome zeigen einen Altersgipfel jenseits des 60. Lebensjahres [176]. Maximal 2% der Erkrankungen treten vor dem 20. Lebensjahr auf, jedoch ist auch hier eine Zunahme zu beobachten [83]. Die Geschlechtsverteilung ist je nach Region unterschiedlich. In Europa liegt der Anteil der erkrankten Frauen höher als der der Männer, wohingegen in Amerika und Australien diese Verteilung umgekehrt ist [19]. Weltweit ist die Inzidenz zwar bei Frauen geringfügig höher, die Sterblichkeitsrate liegt jedoch unter der der Männer [8].

Die Inzidenz in den USA liegt derzeit bei 18 Fällen auf 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei sie am höchsten unter älteren Männern ist. Generell liegen die USA und Australien an erster Stelle in Bezug auf die Neuerkrankungen an malignen Melanomen. Je näher der Wohnort dem Äquator war, desto höher lag die Inzidenz unter der weißen Bevölkerung. Dieser Trend zeigt sich nicht in Europa, da dort die Inzidenz in den skandinavischen Ländern über der der mediterranen Länder liegt. Dies ist durch die stärkere Pigmentierung und andere Gewohnheiten bei der Sonnenexposition unter den südländischen Populationen zu erklären [61;170].

Die Sterblichkeitsrate steigt nicht so schnell wie die Inzidenzrate, dies ist durch bessere Aufklärung, durch Präventionskampagnen und besserer Früherkennung zu erklären [188].

2.4 Risikofaktoren

Der bedeutendste Risikofaktor ist das UV-Licht. Jedoch korreliert die Verteilung der Läsionen nicht mit den Stellen der höchsten kumulativen Sonnenexposition, außer bei dem Lentigo maligna Melanom. Die Häufigkeit schwerer Sonnenbrände steht im direkten Zusammenhang mit Melanomen, welche in Regionen entstehen

mit einer eher geringen Sonnenexposition. So steigt das Risiko ein Melanom zu entwickeln um das 2- bis 3fache nach schweren Sonnenbränden in Kindheit und Adoleszenz. Verstärkt wird dieser Effekt durch die Abnahme der Ozonschicht, woraus höhere UV-Licht Konzentrationen resultieren. Pro Prozent Ozonminderung ist eine Steigerung der Inzidenz des Melanoms um 0,6-2,0% zu erwarten [58;157;164].

Als wichtigster Risikofaktor ist die Anzahl der Nävi anzusehen, wobei das Vorhandensein dysplastischer Nävi zu einer weiteren Risikosteigerung führt [194]. Eine retrospektive Studie an Melanom Patienten zeigte, dass 5,6% der Untersuchten mindestens ein Zweitmelanom entwickelten. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung bedeutet dies ein 30fach erhöhtes Risiko für ein Zweitmelanom bei Patienten mit Melanom in der Eigenanamnese [134]. Ein weiterer endogener Risikofaktor ist ein Defekt in den DNA Reparatursystemen wie bei der Xeroderma pigmentosa, woraus ein 1000fach erhöhtes Risiko resultiert [19;84].

2.5 Vorläuferläsionen

Melanome entstehen zu etwa zwei Dritteln de novo auf unveränderter Haut und 10-30% aus atypischen (Clark)-NZN. Riesenzellnävi weisen ein erhöhtes Risiko der malignen Entartung auf. Das Risiko einer Entartung bei den kongenitalen NZN steigt mit dessen Ausmaß und erreicht 5% bei einer Größe von 20 mm [18].

Der atypische Nävus ist der einzige erworbene NZN, der als Melanompräkursor zählt, weil die Entartungsrate im Gegensatz zu anderen als signifikant gilt [138]. Klinisch ist dies für Patienten mit dysplastischen Nävussyndrom (DNS) besonders wichtig, da diese frühzeitig und häufig Melanome entwickeln. Daher sollte auf erhöhte Selbstbeobachtung durch den Patienten und kürzere Kontrollintervalle beim Dermatologen Wert gelegt werden [138;194].

2.6 Diagnose

Die frühzeitige Diagnose eines Melanoms ist besonders wichtig, da sich die Prognose gerade mit zunehmender Eindringtiefe drastisch verschlechtert [121]. Die Früherkennung ist somit eine wichtige Aufgabe von Dermatologen und

Patienten. Eine klinisch bewährte Leitlinie stellt die ABCD-Regel dar, nach deren Kriterien man eventuelle Melanome von harmlosen NZN unterscheiden kann [19;157].

Tabelle 2.1: Kriterien der ABCD-Regel

A	Asymmetrie
B	Begrenzung unregelmäßig, unscharf
C	Colorit unregelmäßig, Farbmischung (schwarz, blau, braun, rot, weiß, grau)
D	Durchmesser vergrößert sich (> 6mm)

E	Erhabenheit
----------	-------------

Der Arzt kann aus den anamnestischen Angaben des Patienten wichtige Schlussfolgerungen über z.B. kürzlich aufgetretene, schnell wachsende Hautveränderungen ziehen.

Typisch ausgebildete Melanome sind leicht zu identifizieren, jedoch lassen weniger typische zahlreiche Differentialdiagnosen zu. Die klinische Diagnostik und die Dermatoskopie sind untrennbare, unerlässliche Untersuchungen des Dermatologen und erreichen eine Treffsicherheit von 85% [158]. Bei der Dermatoskopie wird ein mit Immersionsöl eingeriebenes Hautareal unter dem Dermatoskop, ein Gerät mit eingebauter achromatischer Linse und Halogenlampe, mit 10facher Vergrößerung betrachtet. Die gesicherte Diagnose „Melanom“ kann nur durch eine histologische Untersuchung gestellt werden [176;194].

2.7 Einteilung des malignen Melanoms in Subtypen

Melanome lassen sich in vier Untergruppen einteilen, von denen noch weitere, seltene Formen wie das amelanotische, das desmoplastische oder das polypoide unterschieden werden.

Das häufigste Erscheinungsbild des malignen Melanoms ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM). Es zeigt enorme morphologische Vielfalt mit polyzyklischer Begrenzung und beetartig erhabene, dunkelbraun bis schwarz gefärbte Herde. Generell ist die Textur der Haut aufgehoben. Die Farbe ist inhomogen und die Oberfläche weist exophytische und endophytische Anteile auf.

Es kommen bei fortgeschrittener Progression häufig Bereiche von weiß imponierenden Regressionszonen vor. Das mäßig derb bis weiche SSM ist oft leicht verletzlich. Häufig besteht jahrelang eine horizontale Wachstumsphase. Das Auftreten von Knoten weist auf den Übergang in die vertikale Wachstumsphase hin.

Das noduläre Melanom (NM) zeigt klinisch einen scharf begrenzten, erhabenen, rot-schwarz bis braun-schwarzen Knoten. Es zeigt häufig Blutungsneigung, ist weich und nicht selten erosiv und exulzeriert. Auffällig ist eine kurze Anamnese durch das Fehlen einer horizontalen Wachstumsphase.

Das Lentigo maligna Melanom (LMM) zeigt sich überwiegend bei älteren Patienten in lichtgeschädigten Arealen der Haut. Häufig geht ein jahrelanges in situ-Stadium in Form der Lentigo maligna voraus, dessen Übergang in die vertikale Wachstumsphase kann durch tastbare Erhabenheit oder Ulzerationen gekennzeichnet sein.

Das akrolentiginöse Melanom (ALM) tritt definitionsgemäß an Hand und Fuß, sowie auch subungual auf. Klinisch typisch ist ein braun-schwarzer Fleck auf dem sich pigmentierte, oder amelanotische Knoten bilden können [42;86;176;194].

Tabelle 2.2: Übersicht über prozentuale Verteilung und Erkrankungsalter (aus den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom)

Typen	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	57%	51 Jahre
Noduläres Melanom	21%	56 Jahre
Lentigo maligna Melanom	9%	68 Jahre
Akrolentiginöses Melanom	4%	63 Jahre

2.8 Staging des malignen Melanoms

Das Staging ermittelt das Stadium des Tumors zur Abwägung adäquater Behandlungsstrategien. Es umfasst den histologischen Befund zur Bestimmung des vertikalen Tumordurchmessers nach Exizionsbiopsie. Das Auffinden bzw. Ausschließen von Satelliten-, In Transit-, Lymphknoten- und Fernmetastasen ist ebenfalls zentraler Bestandteil. Dies geschieht in erster Linie über physische

Untersuchung und bildgebende Verfahren wie nativ radiologische Untersuchung, Computertomographie (CT), Sonographie, sowie Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie (PET) [44]. Zur Bestimmung von Lymphknotenmetastasen wird heute, neben der Palpation, die Sentinel-Lymphknoten Dissektion (SLND) der bis Mitte der 90er Jahre praktizierten elektiven Lymphknotendissektion (ELND) vorgezogen, da ein signifikant höheres Risiko eines sekundären Lymphödems bei der ELND bestünde [42]. Bei der SLND wird der so genannte Schildwächterknoten, der erste Lymphknoten (LK) in der Abflussbahn der Tumorzellen bestimmt und exziiert. Ist dieser metastasenfrei, wird dies auch für die nachfolgenden LK angenommen. Zeigen sich Mikrometastasen, folgt eine ausgedehnte Lymphknotendissektion [158]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Status des Schildwächterlymphknoten repräsentativ für die gesamte Lymphbahn steht [75]. Der histologische Befund wird durch die vertikale Tiefenausdehnung des Primärtumors bestimmt. Weitere Risikofaktoren stellen Ulzeration und Regression des Primärtumors dar.

Zwei unterschiedliche histologische Skalen stehen zur Verfügung. Die Invasionstiefe nach Clark misst die Eindringtiefe des Tumors in Relation zu den Hautschichten [36].

Tabelle 2.3: Clark-Level entsprechend der Eindringtiefe

Level	Eindringtiefe
I	Melanomzellen nur in der Epidermis
II	Basalmembran durchbrochen, Infiltration der papillären Dermis
III	gesamte papilläre Dermis von Tumorzellen erfüllt
IV	Melanomzellen dringen in die retikuläre Dermis ein
V	Tumorerinfiltration bis in die Subkutis

Die absolute Tumordicke (TD) in Millimetern, beschrieben von Breslow 1970, dient zur Beurteilung der maximalen Ausdehnung des Tumor im histologischen Befund [20]. Dieser besser reproduzierbare Wert mit höherer prognostischer Aussagekraft wird heutzutage der Clark Skala vorgezogen [170].

2.9 Klassifikation und Stadieneinteilung

Bereits 1977 wurde die erste TNM Klassifikation des malignen Melanoms vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) publiziert. Im Laufe der Zeit kam es aufgrund zahlreicher Veränderungen in Diagnostik und Therapie der Melanome zu Modifikationen in der TNM Klassifikation, wobei zurzeit die 6. Auflage aus dem Jahre 2002 vorliegt. Wichtige Veränderungen in der aktuellen Klassifikation beinhalten das Miteinbeziehen der Ulzeration in die T Klassifikation. Allgemein bezieht sich die T Klassifikation auf die Tumordicke nach Breslow, nur bei Läsionen kleiner als 1mm findet die Invasionstiefe nach Clark Berücksichtigung. Patienten mit Ulzerationen des Primärtumors werden höher eingestuft. Ferner nimmt die Anzahl von Lymphknotenmetastasen einen höheren Stellenwert ein als deren Größe. Des Weiteren findet auch die Sentinel Lymphknoten Dissektion Berücksichtigung und zusätzlich nutzt man die Differenzierung in Mikro- bzw. Makrometastasen. Bei der M Klassifikation entscheiden Lage der Fernmetastasen und LDH Werte. Das Vorhandensein von Satelliten- oder In Transitmetastasen führt, neben Lymphknotenmetastasen, zu einer Einteilung in Stadium III [11;94;148]. Ziel war es durch die Aufnahme neuer Parameter in die Stadieneinteilung die Prognose der Patienten besser abschätzen zu können, und damit eine bessere Korrelation zwischen Stadium und 5.Jahres Überlebensquote zu erreichen [94].

Tabelle 2.4: T Klassifikation nach AJCC 2002 [11]:

T-Stadium	Definition	T-Stadium	Definition
TX	Primärtumor nicht beurteilbar	T3	TD 2,01 - 4,0mm
T0	Kein Primärtumor	a	ohne Ulzeration
Tis	Melanoma in situ	b	mit Ulzeration
T1	TD ≤ 1mm	T4	TD >4mm
a	ohne Ulzeration und Clark-Level II/III	a	ohne Ulzeration
b	mit Ulzeration oder Clark-Level IV/V	b	mit Ulzeration
T2	TD 1,01 - 2,0mm		
a	ohne Ulzeration		
b	mit Ulzeration		

Tabelle 2.5: N Klassifikation nach AJCC 2002 [11]:

N-Stadium	Definition
NX	nicht zu beurteilen
N0	keine regionalen LK Metastasen
N1	Metastasen in einem regionalen LK
a	Mikrometastasen (diagnostiziert nach SLND oder ELND)
b	Makrometastasen (klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen)
N2	Metastasen in zwei oder drei regionalen LK
a	Mikrometastasen
b	Makrometastasen
c	In Transit- oder Satellitenmetastasen ohne LK Metastasen
N3	Metastasen in vier oder mehr, oder zusammengewachsenen LK, In Transit- oder Satellitenmetastasen mit LK Metastasen

Tabelle 2.6: M Klassifikation nach AJCC 2002 [11]:

M-Stadium	Definition
MX	nicht zu beurteilen
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen der Haut, Subkutis oder Lymphknoten mit normalen LDH Werten
M1b	Lungenmetastasen mit normalen LDH Werten
M1c	viszerale Fernmetastasen mit normalen LDH Werten oder Fernmetastasen mit erhöhten LDH Werten

Bei der Stadieneinteilung wird eine klinische von einer pathologischen abgegrenzt. Zur klinischen Einteilung wird das histologische Staging miteinbezogen, sowie die klinische und radiologische Untersuchung. Die pathologische Stadieneinteilung erfolgt nach histologischem Staging und SLND oder Lymphadenektomie. Eine Unterteilung des klinischen Stadium III ist nicht gegeben, außerdem ist beim pathologischen Stadium IA keine SLND oder Lymphadenektomie notwendig [94;148].

Tabelle 2.7: Übersicht zur klinischen und pathologischen Stadieneinteilung [11]:

Klinische Stadieneinteilung			Pathologische Stadieneinteilung			5-Jahre Überlebensrate		
	T	N	M	T	N	M		
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	100%	
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0	95%	
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0	90%	
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0		
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0	80%	
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0		
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0	65%	
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0		
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0	45%	
III	Jedes T	N1	M0	T1-4a	N1a	M0	65%	
		N2			N2a	M0		
		N3			T1-4b	N1a		M0
					T1-4b	N2a		M0
IIIB	Jedes T	Jedes N	Jedes M	T1-4a	N1b	M0	ca.50%	
				T1-4a	N2b	M0		
				T1-4a/b	N2c	M0		
				T1-4b	N1b	M0		
IIIC	Jedes T	Jedes N	Jedes M	T1-4b	N2b	M0	25%	
				T1-4b	N2b	M0		
				Jedes T	N3	M0		
IV	Jedes T	Jedes N	Jedes M	Jedes T	Jedes N	Jedes M	7-20%	

2.10 Prognose

Einer der wichtigsten Faktoren für die Prognose eines Melanoms ist die Tumordicke nach Breslow [50]. Das Metastasierungsrisiko korreliert direkt mit der Tumordicke. So zeigen Melanome mit einer TD unter 1mm ein 5%iges Risiko, welches bei 1-2mm TD auf 10-15% ansteigt. Bis 3mm TD steigt das Metastasierungsrisiko auf 27% und bei Überschreitung der 3mm liegt es bei 30-40%. Rezidive verschlechtern die Prognose drastisch, die 10-Jahres

Überlebensraten liegen dann bei 37%. Fernmetastasen senken die 10-Jahres Überlebensraten auf unter 10% [194].

Die Prognose ist je nach Lokalisation des Tumors unterschiedlich. Melanome am Rumpf, Kopf und Hals haben ungünstigere Prognosen als diejenigen an den Extremitäten, wobei an Händen und Füßen die Prognose schlechter ist als an Armen und Beinen.

Generell weisen die Überlebensraten der Frauen gegenüber denen der Männer bessere Werte auf. Das Alter verschlechtert die Prognose, da vermehrt größere Tumordicken und Ulzerationen beobachtet werden, zudem ist die Immunantwort vermindert. Der Eintritt in die vertikale Wachstumsphase ist mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet [115]. Die Stadienabhängige 5-Jahre Überlebensrate zeigt Tabelle 2.7.

2.11 Therapie des malignen Melanoms

2.11.1 Operatives Vorgehen

Bei Primärtumoren stellt die Exzision in kurativer Zielsetzung die Therapie der ersten Wahl dar. Bei Verdacht auf ein malignes Melanom erfolgt gemäß Leitlinien eine Diagnoseabsicherung mittels Exzisionsbiopsie. In der Tiefe zieht das Präparat das subkutane Gewebe bis zur Faszie mit ein [182]. Eine etwaige Nachresektion z.B. aufgrund der Bestimmung der Tumordicke erfolgt innerhalb eines Monats. Diese Methode garantiert in fast allen Fällen einen primären Defektverschluss. Inzisionsbiopsien werden nur unter strenger Indikation durchgeführt. Sollte eine Exzisionsbiopsie möglich sein, ist diese anzustreben [9;72].

In der Geschichte ist die Frage des Sicherheitsabstands von stetiger Wandlung geprägt. So variierten die Sicherheitsabstände im letzten Jahrhundert von 1-5cm bis hin zu 15cm. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein radikal-chirurgisches Vorgehen den gemäßigten Sicherheitsabständen in Bezug auf rezidivfreies- und Gesamtüberleben nicht überlegen ist [70;72]. Nach der Deutschen Leitlinie Malignes Melanom ist die Exzisionsbiopsie ohne Sicherheitsabstand in Lokalanästhesie durchzuführen. Ein Sicherheitsabstand von 1cm ist bei eindeutigem Verdacht auf ein invasives Melanom zu wählen. Ab

einer TD von > 2mm beträgt der Sicherheitsabstand 2cm, was ebenfalls bei Tumoren bis 2mm gilt, die aber zusätzliche Risikofaktoren wie Ulzeration oder Regressionszeichen aufweisen.

Tabelle 2.8: Empfehlungen zu Exzisionsabständen:

Tumordicke nach Breslow	1994 DDG Richtlinien	1998 Kaufmann et al	Deutsche Leitlinie Malignes Melanom 05/2004
In situ	1cm	0,5cm	0,5cm
<1mm	1cm	1cm	1cm
1-2mm	3cm	2cm	1cm
2-4mm	3cm	2cm	2cm
>4mm	3cm	3cm	2cm

Die elektive Lymphknotendissektion als adjuvante chirurgische Therapie ist als obsolet anzusehen [74]. Die Sentinel Lymphknoten Dissektion stellt ein minimal invasives und effektives Verfahren dar [182]. Diese ist ab 1mm TD innerhalb von 4 Wochen nach der Erstexzision durchzuführen, bei Vorliegen weiterer ungünstiger Prognosefaktoren auch bei Tumordicken < 1mm (Deutsche Leitlinie Malignes Melanom).

Bei der kurativen Behandlung metastasierter Melanome sind einige Faktoren zu berücksichtigen. So ist abzuwägen, welcher Patient für den Eingriff geeignet ist. Die Biologie des Tumors ist wichtig, vor allem die Anzahl der Metastasen, an welcher Stelle sie sind und wie lange es gedauert hat bis sich die Metastasen entwickelten. Bei chirurgisch kurativer Zielsetzung kann nur durch vollständige Entfernung der Metastasen eine Verbesserung der Überlebensrate ermöglicht werden [6].

2.11.2 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie dient in erster Linie der Zerstörung nicht sichtbarer Mikrometastasen und der Vorbeugung von Lokalrezidiven nach einer Operation. Es soll eine Tumorprogression verhindert werden um bessere Prognosen zu erreichen. Diese sekundär präventive Maßnahme wird mit unterschiedlichen Verfahren angewandt [171;183].

Es existieren adjuvante Therapien u.a. mit Chemotherapeutika und Zytokinen, jedoch sind die Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben fraglich. Die adjuvante Chemotherapie zeigte in zahlreichen Studien keinen Benefit für die Patienten [124]. Auch die Strahlentherapie ist deutlich beschränkt einzusetzen und überwiegend R1-Resektionen und Lentigo maligna Melanomen vorbehalten. Es existieren zahlreiche weitere adjuvante Therapiekonzepte mit unspezifischen Immunstimulanzien (siehe auch Kapitel 5.3), jedoch zeigt lediglich die adjuvante IFN α Therapie signifikante Vorteile [130].

2.11.3 Adjuvante IFN α Therapie

Eine adjuvante Interferontherapie ist bei Patienten mit Melanomen, die ein erhöhtes Metastasierungsrisiko aufweisen indiziert. Dazu zählen Melanome mit einer Tumordicke > 1,5 mm und/oder regionale Lymphknoten Metastasen [197]. Bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen sollte eine adjuvante Therapie in prophylaktischer Intention nach R0-Resektion durchgeführt werden [76].

Man unterscheidet die IFN Therapie hochdosiert (HDI) und niedrigdosiert (LDI), sowie unterschiedliche Applikationsformen. Die LDI wird subkutan appliziert, wohingegen HDI aus einer intravenösen Einleitungsphase und einer subkutanen Erhaltungstherapie besteht. Dabei werden einen Monat lang in der Einleitungsphase 20 Mio I.E./m² 5 Tage pro Woche verabreicht, mit anschließender Erhaltungsphase mit 10 Mio I.E./m² 3 Tage pro Woche subkutan für 11 Monate. Vor allem die einfache Verabreichung, da sie überwiegend vom Patienten selbst durchgeführt wird, und geringere Toxizität stellen die Vorteile der LDI dar. Die Hochdosis Interferontherapie hingegen führt zu besseren Raten in der rezidivfreien Überlebenszeit bei Hochrisikopatienten mit Lymphknotenmetastasierung nach Studien von Kirkwood et al. [65]. Beiden Formen wird eine signifikante Verbesserung in der rezidivfreien Überlebenszeit zugeschrieben. Bezogen auf die Gesamtüberlebenszeit konnte die LDI Therapie, mit 3 Mio I.E. IFN α 3 mal pro Woche keine Verbesserung zeigen [150]. Kirkwood et al. publizierte in der ECOG 1684 Studie erstmals einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten im Stadium IIB/III durch eine adjuvante Interferon α 2b Therapie (siehe Abbildung 2.1) [100]. Die Ergebnisse dieser Studie führten zu einer Zulassung von IFN α 2b 1996 sowohl auf dem amerikanischen als

auch nachfolgend 1997 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt für die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.

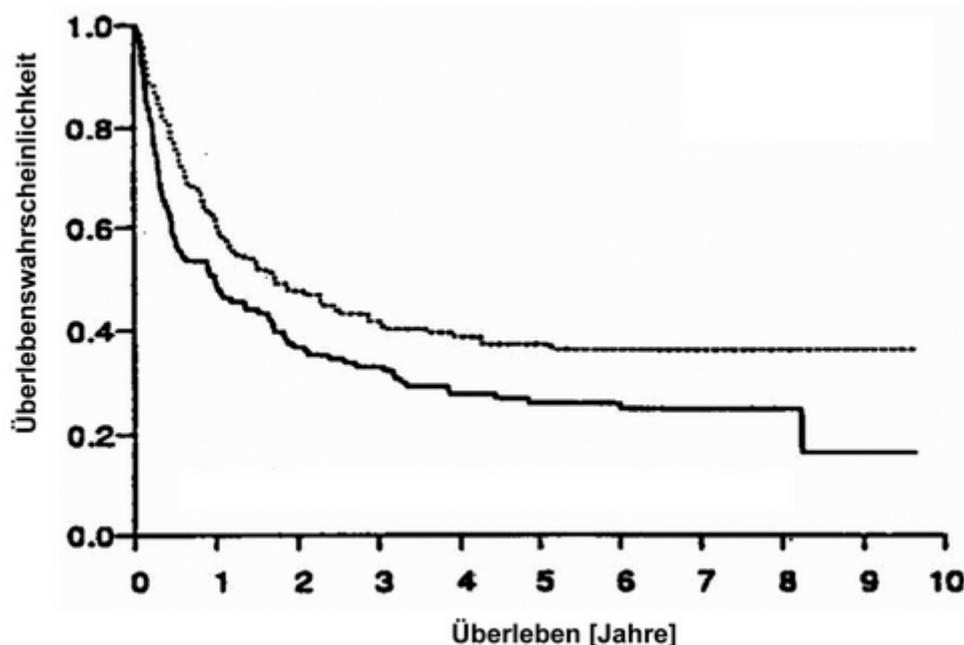


Abb. 2.1: ECOG 1684 Studie über eine High-dose Interferon α Therapie für 12 Monate mittels Kirkwood Schema und medianer Nachbeobachtungszeit von 6.9 Jahren getrennt nach ---- IFN α behandelte Arm bzw. — unbehandelten Kontrollarm (adaptiert nach:[100])

Jedoch liegen auch bei der HDI Behandlung bezüglich der Gesamtüberlebenszeit kontroverse Ergebnisse vor. Nach Pirard et al. konnte in einer Meta-Analyse keine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit festgestellt werden. Kirkwood sieht in der HDI Therapie die einzig effektive adjuvante Therapie mit Verbesserung in der rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit [98-100].

Ein zweiter Weg liegt in der niedrig dosierten Interferon (LDI) Therapie. Bei der adjuvanten Behandlung von Patienten mit hohem Rezidivrisiko ohne Lymphknotenmetastasen zeigen drei prospektiv randomisierte Studien mit niedrig dosiertem Interferon eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit [30;66;147]. In der größten Studie mit einer Behandlungsdauer von 18 Monaten wurde zudem ein deutlicher Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens herausgestellt ($p=0,059$) [66] (siehe auch Abb. 2.2).

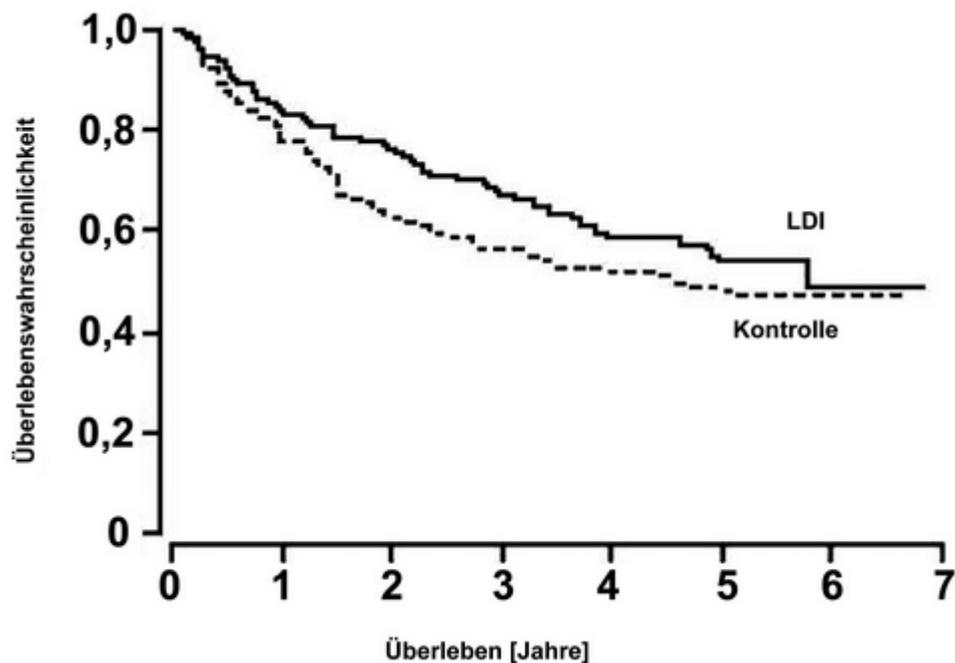


Abb. 2.2: positive Studie zur Low-dose Interferon Therapie bei Patienten mit TD > 1,5mm, LK negativ (Stadium II) bei Behandlung über 18 Monate 3 x 3 Mio IE/Woche s.c. (IFN a2a (Roferon®)). Der signifikante Unterschied für die rezidivfreie Zeit lag bei $p=.0023$ (adaptiert nach:[66])

Zusammenfassend zeigen die beiden IFN α Therapieschemata für die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms bei Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren oder Lymphknotenmetastasierung gute Ergebnisse und sollten immer in Betracht gezogen werden. Es laufen weitere Therapieoptimierungsprotokolle, die Applikations- und Dosierungsstandards schaffen sollen.

2.11.4 Palliative Therapie

Die Behandlung des fernmetastasierten Melanoms im Stadium IV ist hauptsächlich palliativ. Ziel ist es, lang andauernde Remission mit verlängerter Überlebenszeit zu erreichen. Lässt das Ausmaß der Metastasen eine vollständige operative Entfernung zu, so sollte dies als Therapie der Wahl angesehen werden [9;60].

Wenn eine vollständige Resektion der Metastasen nicht möglich erscheint, kann eine Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie angewandt werden. Bei der Chemotherapie wird zwischen Monotherapie mit z.B. Dacarbazin oder Polychemotherapien verschiedener Schemata unterschieden. Eine der gängigsten Immunchemotherapien ist eine Kombination aus Polychemotherapie

mit IFN α und Interleukin-2 (IL-2). Je nach Verfahren können Ansprechraten von 25-30% erreicht werden (Übersicht in: [60]).

Die Strahlentherapie findet ihre Indikation bei schnell wachsenden Metastasen und wenn diese starke Schmerzen verursachen. Besonders bei der Behandlung von Knochen- und Hirnmetastasen zeigt sich eine Linderung, teilweise ein völliges Verschwinden der Schmerzen [179].

Eine weitere Therapiealternative bei kutanen Melanometastasen stellt eine Kombination aus intratumoraler Gabe von IFN α und IL-2 dar. Systemisch erfolgt dies meist in Kombination mit einer Polychemotherapie. Bei der topischen Therapie erfolgt eine intraläsionale Injektion, durch welche eine Verstärkung der körpereigenen Immunabwehr erreicht werden soll. Ziel ist die Kontrolle des Tumorwachstums durch das Immunsystem. Da es zurzeit keine „Standardtherapie“ in der Behandlung kutaner Melanometastasen gibt, ist auch in Einzelfällen an eine Therapiekombination von IFN α und Interleukin-2 mit einem Immunmodulator wie Imiquimod zu denken [116].

Eine noch in der Erprobung befindliche Therapie stellt die Vakzinierungsstrategie mit dendritischen Zellen. Diese antigenpräsentierenden Zellen sollen die Immunantwort gegen Melanomantigene induzieren. Es konnten z.T. Ansprechraten von bis zu 50% gezeigt werden, jedoch steht eine Bestätigung dieser Ergebnisse in Form von multizentrisch randomisierten Studien noch aus. Es ist jedoch vorstellbar, dass diese Therapiestrategie eine sinnvolle Ergänzung bei der Behandlung von Stadium IV Melanomen darstellt [46;136].

2.12 Nachsorge

Die Nachsorge dient der frühzeitigen Diagnose und Therapie einer Progression einer Melanomerkrankung oder eines Zweitmelanoms. Umfang und Häufigkeit richten sich nach dem Risiko des Primärtumors. In den ersten 2-3 Jahre treten Progressionen am häufigsten auf, die Nachfolgeuntersuchungen sollten dementsprechend engmaschiger sein (alle 3 Monate). Ab dem 4. Jahr sollte eine halbjährliche Kontrolle erfolgen, und ab dem 6. Jahr nach Erstdiagnose sind jährliche Nachsorgeuntersuchungen durchzuführen. Allgemein beinhaltet die Nachfolgeuntersuchung die Anamnese, klinische Untersuchung und Laborkontrollen. Bei Risikoreichen Primärtumoren kann zusätzlich Sonographie

der Lymphknoten und des Abdomens, Schädel MRT und CT-Thorax bzw. Abdomen erfolgen [67].

2.13 Ziele der Arbeit

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse des Nebenwirkungsspektrums einer adjuvanten Therapie mit PegIFN α 2a bei Patienten mit Melanomen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko. Hierbei soll insbesondere geklärt werden, wie häufig aufgrund von Nebenwirkungen die Dosis des PegIFN α 2a reduziert oder die Therapie abgebrochen werden musste.

Darüber hinaus ist das Ziel dieser Arbeit, die zeitliche Reihenfolge des Auftretens unterschiedlicher Nebenwirkungen wie z.B. grippe-ähnliche und neuropsychische Veränderungen wie auch Veränderungen der Hämatopoese anhand dieses Kollektivs herauszuarbeiten.

In der Diskussion soll u.a. versucht werden, die Ergebnisse dieser Arbeit mit den aus der Literatur bekannten Häufigkeiten der jeweiligen Nebenwirkungen, Dosisreduktionen und Therapieabbrüche bei nicht pegyliertem IFN zu vergleichen.

Eingeschlossen wurden Patienten die zwischen Juli 2002 und Oktober 2004 an der Hautklinik Münster adjuvant mit PegIFN α 2a behandelt wurden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Es wurde eine retrospektive Auswertung aller Melanompatienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko und nachfolgender adjuvanter PegIFN α 2a Therapie der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikums Münster (UKM) im Zeitraum von Juli 2002 bis Oktober 2004 vorgenommen. Eingeschlossen wurden Melanompatienten mit einer Tumordicke > 1 mm und/oder regionalen Lymphknotenmetastasen, die nach erfolgter R0-Resektion und ohne Hinweis auf Metastasen im Staging (s.u.) eine adjuvante PegIFN- α 2a in diesem Zeitraum begonnen hatten (Patientenübersicht in Tabelle 3.1 und 3.2).

3.2 Operative Verfahren und Ausbreitungsdiagnostik

Zur Diagnosesicherung wurde eine Exzisionsbiopsie in Lokalanästhesie durchgeführt. Bei eindeutigem klinischem Verdacht auf ein invasives Melanom erfolgte diese bereits mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm. Größere Sicherheitsabstände wurden bei der primären Exzision aufgrund gegebenenfalls noch durchzuführender Schildwächterlymphknotenbiopsie mit Lymphabstromszintigrafie des Tumorgebietes vermieden. Der Sicherheitsabstand der sekundären Exzision richtete sich nach der jeweiligen Tumordicke des Melanoms. Bis zu einer TD von 2mm wurde gemäß den geltenden Leitlinien ein Abstand von 1 cm gewählt, ab 2mm TD erfolgte die Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm. Zusätzliche Risikofaktoren wie Ulzeration oder Regression beim Primärtumor erhöhten den Sicherheitsabstand bei Tumoren zwischen 1 und 2 mm TD auf ebenfalls 2 cm.

Die histopathologische Diagnostik enthielt neben dem Melanomtyp, die TD in mm nach Breslow, die Eindringtiefe nach Clark, Ulzeration und Regressionen auch Einbruch in Blut-, Lymphgefäße und Perineuralscheiden sowie Mikrometastasen.

Tabelle 3.1 Patientenübersicht bei Erstdiagnose:

laufende Nummer	Geschlecht	ED ¹ Alter [Jahre]	TD ² [mm]	Clark Level	Lokalisation	SLND ³	Resultat der SLND	ELND ⁴
1	w	59	1,00	4	Fuß	nein	n.z. ⁵	nein
2	w	42	3,00	4	Unterarm	ja	negativ	nein
3	w	68	1,20	4	Oberschenkel	ja	positiv	ja
4	w	59	n.b. ⁶	n.b.	Kopf	ja	positiv	ja
5	m	65	3,25	4	Rücken	ja	positiv	ja
6	w	55	0,55	3	Gesäß	nein	n.z.	nein
7	w	39	3,25	4	Oberschenkel	ja	negativ	nein
8	m	64	2,80	3	Brust	ja	positiv	ja
9	m	55	3,30	4	Hals	ja	positiv	ja
10	m	55	5,81	5	Oberarm	ja	negativ	nein
11	m	52	1,40	4	Rücken	ja	negativ	nein
12	w	68	5,00	n.b.	Genitoanalregion	nein	n.z.	nein
13	w	23	2,50	4	Rücken	nein	n.z.	nein
14	w	35	n.b.	n.b.	Unterschenkel	ja	negativ	nein
15	m	39	3,25	4	Hals	nein	n.z.	nein
16	w	71	7,80	5	Unterbauch	ja	positiv	nein
17	w	80	3,00	4	Unterschenkel	ja	negativ	nein
18	m	60	n.b.	n.b.	Gesicht	nein	n.z.	nein
19	m	53	0,55	2	Rücken	nein	n.z.	nein
20	m	48	1,00	3	Hals	nein	n.z.	nein
21	m	35	1,50	2	Unterschenkel	nein	n.z.	nein
22	w	64	2,20	4	Unterschenkel	nein	n.z.	nein
23	w	19	n.b.	n.b.	Unterarm	nein	n.z.	nein
24	w	70	3,00	4	Unterschenkel	ja	positiv	ja
25	m	56	n.b.	n.b.	k.a. ⁷	nein	n.z.	nein

1 = Erstdiagnose; 2 = Tumordicke; 3 = Sentinel Lymphknotendissektion; 4 = elektive Lymphknotendissektion; 5 = nicht zutreffend; 6 = nicht bekannt; 7 = keine Angaben

Tabelle 3.2: Patientenübersicht zum Zeitpunkt der IFN Therapie:

laufende Nummer	Status	Therapie d. Rezidivs	Stadium [AJCC 2002]	Chemotherapie ²	Immuntherapie ²	Bestrahlung ²	Therapiebeginn	Alter [Jahre]
1	1. Rezidiv	SLND	IIIB	DTIC 5/97-1/98	INFα2b 5/97-1/98		01.09.2003	66
2	PT ¹	n.z.	IIA				20.10.2003	42
3	PT	n.z.	IB				06.01.2003	68
4	PT	n.z.	IIIB				11.12.2002	59
5	PT	n.z.	IIIA				24.02.2003	65
6	PT	n.z.	IA				19.02.2003	55
7	1. Rezidiv	ELND	IIIA		INFα2b 6/01-6/01		28.07.2003	41
8	PT	n.z.	IIIB				14.01.2004	64
9	PT	n.z.	IIIB				08.12.2003	55
10	PT	n.z.	IIIB				27.08.2003	55
11	1. Rezidiv	Exzision	IIIB				14.05.2003	52
12	PT	n.z.	IIB				24.10.2003	69
13	PT	n.z.	IIA				12.09.2003	23
14	7. Rezidiv	Exzision	IIIB	Vindesin 5mg 1/01-3/01	INFα2b 12/01-12/02	in-transit Metastasen (30Gy)	12.09.2003	56
15	PT	n.z.	IIB				19.11.2003	39
16	PT	n.z.	IIIB			LK Axilla	14.02.2003	71
17	PT	n.z.	IIIB				03.11.2004	81
18	PT	n.z.	IIA			KH(60Gy) und kaudaler Anschluss(50Gy)	02.06.2003	60
19	1. Rezidiv	Exzision	IIIB				04.12.2003	68
20	2. Rezidiv	ELND	IIIA	DTIC 10/01-06/02	INFα2a 04/02-05/02		04.07.2002	55
21	2. Rezidiv	ELND	IIIB			LK Abdomen	23.04.2004	57
22	1. Rezidiv	ELND	IIIB		INFα2b .09/99-11/99		24.11.2003	69
23	3.Rezidiv	ELND	IIIB	DTIC 4/99-5/99	INFα2b 4/99-5/99		13.08.2003	44
24	PT	n.z.	IIIB				14.01.2004	71
25	1. Rezidiv	ELND	IIIB				05.08.2003	56

1 = Primärtumor; 2 = als Vortherapie

Als bildgebende Ausbreitungsdiagnostik erfolgte eine Lymphknotenultraschalluntersuchung des regionären Abflussgebietes, eine Röntgen-Thoraxaufnahme (2 Ebenen) und die Sonographie des Abdomen mit Becken und Retroperitoneum. Bei Patienten mit sehr hohem Metastasierungsrisiko (TD > 4 mm oder regionären Lymphknotenmetastasen) wurden zusätzliche Maßnahmen wie CT Thorax und Abdomen sowie MRT des Kopfes angewandt.

Alle Patienten mit einer Tumordicke größer 1mm wurden zusätzlich einer SLND unterzogen. Diese wurde in der Regel zusammen mit der Nachexzision durchgeführt. Beim Vorliegen weiterer ungünstiger Prognoseparameter wie Clark Level IV/V, Ulzeration oder Regression erfolgte eine SLND auch bei geringeren Tumordicken als 1mm. Bei positiver SLND OP wurde abschließend eine ELND durchgeführt. Bei Patienten die sich mit dem Verdacht auf ein Rezidiv in Form einer regionären Lymphknotenmetastasierung vorstellten wurde eine radikale Lymphadenektomie vorgenommen.

Den Patienten zwischen 18 und 70 Jahren, im Ausnahmefall auch bis 80 Jahre wurde die adjuvante Therapie mit PegIFN α 2a in dem oben genannten Zeitraum im Rahmen eines ausführlichen Gesprächs angeboten. Vor Therapieeinleitung wurden schwerwiegende internistische Erkrankungen wie z.B. floride Hepatitis, schwere akute Infektionen oder starke Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems (Zustand nach Myokardinfarkt, Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit und Erregungsleitungsstörungen) ausgeschlossen. Es wurde auf adäquate Leber-, Nieren-, und Knochenmarksfunktion geachtet. Frauen mussten für die Zeit der Therapie auf ausreichende Kontrazeption achten. Patienten mit aktiven Autoimmunerkrankungen oder neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen oder Suizidversuche in der Vergangenheit wurden ebenso wie schwangere oder stillende Frauen, sowie Patienten, die sich einer systemischen Kortikosteroidtherapie unterziehen ausgeschlossen.

3.3 Dosis und Dosismodifikation

Die geplante Mindestbehandlungsdauer lag bei 24 Monaten. Bei guten körperlichen Voraussetzungen der Patienten wurde eine einmalige Applikation

von 180µg subkutan pro Woche veranlasst. Es erfolgte eine ausführliche Anleitung über die Applikation, die, nachdem die erste Injektion durch den Arzt meist im Rahmen einer stationären Aufnahme durchgeführt wurde, selbst von den Patienten in den folgenden Wochen vorgenommen wurde. Bei vorhandenen Vorerkrankungen, die jedoch nicht zum Ausschluss führten (z.B. milde bis mittel schwere Herzinsuffizienz), kam es zu einer verminderten Initialdosis von 135µg/Woche. Den Patienten wurde empfohlen, sich während der PegIFNα2a Therapie zu schonen und vitamin- und eiweißreiche Kost zu sich zu nehmen. Ebenfalls wichtig ist die ausreichende Flüssigkeitszufuhr mit ggf. elektrolythaltigen Getränken.

Die Patienten wurden in einem dreimonatigen Intervall zur Nachsorgeuntersuchung in die Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten einbestellt. Dabei erfolgte eine körperliche und eine laborchemische Untersuchung. Neben Standardlaborparametern (Elektrolyte, Blutbild, Leberwerte, und Urinanalyse) erfolgte auch eine Kontrolle der Kreatininkinase (CK), der antinukleären Antikörper (ANA's), der Schilddrüsenparameter (TSH; T3, T4). Darüber hinaus wurden die Standardlaborparameter (Leber- und Nierenwerte und Blutbild) zunächst wöchentlich, dann in 2 bzw. 4 wöchigen Abständen durch den Hausarzt bzw. den niedergelassenen Dermatologen kontrolliert. Alle 6 Monate wurde zusätzlich eine Röntgen-Thoraxaufnahme und Sonographie von regionären Lymphknoten und Abdomen durchgeführt. Progress war definiert als das Auftreten von Melanom Metastasen, was zum Therapieabbruch führte.

In Analogie zu vorausgegangenen Therapieoptimierungsstudien wurden auftretende Nebenwirkungen nach der WHO Grad Einteilung (siehe Anhang) bewertet und führten je nach Schwere zu Modifikationen in der Therapie. Beim ersten Auftreten einer Grad III Toxizität wurde eine Therapiepause initiiert. Die Therapiepausen wurden aufrechterhalten, bis sich die Toxizität auf Grad I zurückgebildet hat und dann die Therapie mit der Solldosis fortgesetzt. Bei zweimaligem Auftreten der gleichen Grad III Toxizität erfolgte die Dosisreduktion nach Therapiepause auf 135 µg/Woche. Bei Nebenwirkungen WHO Grad IV erfolgt fast immer der Therapieabbruch, nur Grad IV Toxizitäten von SGOT,

SGPT, neutrophile Granulozyten, Leukozyten und Fieber führten nicht zwingend zum Abbruch.

3.4 Nebenwirkungen einer IFN α -Therapie und deren Therapie

Die Nebenwirkungen wurden während der Nachsorgeuntersuchungen in der in dem jeweiligen Intervall stärksten Ausprägung dokumentiert.

Es wurde auf psychische Veränderung der Patienten geachtet, die von Stimmungsschwankungen über depressiver Antriebslosigkeit bis hin zu Suizidgedanken reichen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wie z.B. Fieber, Übelkeit und grippe-ähnlichen Symptomen wurde ein geeignetes Präparat ausgewählt (Beispiele siehe Tabelle 3.3). Das angeordnete Medikament konnte wahlweise auf ein anderes Präparat aus der Liste umgestellt werden.

Bei den grippe-ähnlichen Symptomen kann es häufig nach 1-2 Wochen zur Tachyphylaxie kommen. Falls begleitend z.B. Paracetamol gegeben wurde, wurde nach 2 Wochen entsprechend geprüft, ob dieses noch erforderlich war.

Bei den Gastrointestinalen NW sollte Übelkeit mit Metoclopramid oder Dimenhydrinat behandelt werden. Diarrhö, welche häufig Therapieresistenz aufweist, konnte mit Loperamid behandelt werden.

Bei Neuro-psychiatrischen NW können Einschlafstörungen mit Zaleplon, Durchschlafstörungen mit Zoplicon behandelt werden. Bei Depressionen scheint eine begleitende Therapie mit Antidepressiva und Sedativa sinnvoll zu sein, Suizidgedanken indizieren den Therapieabbruch.

Bei den kutanen NW könnte bei Pruritus z.B. ein Polidocanol Präparat aufgetragen werden, bei trockener Haut rückfettende Externa wie Linola-Fett®. Für das „Sicca-Syndrom“ stand für den Mund künstlicher Speichel (z.B. Oculotec®), für die Augen ein Hypromellose Präparat wie Sicca-Stulln® zur Verfügung.

Das Fatigue-Syndrom, häufig auch als Chronisches Müdigkeitssyndrom oder Chronisches Erschöpfungssyndrom bezeichnet, stellt einen Sammelbegriff dar, dessen Leitsymptom eine schwere, langdauernde Erschöpfung bildet. Zunächst

sollte die Ursache der Müdigkeit festgestellt werden, begleitend kann ein Antidepressivum verordnet werden.

Tabelle 3.3: Mögliche Behandlung der IFN α -Nebenwirkungen:

Nebenwirkung	Medikation/ Auswirkung auf die Therapie
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) 400 mg Ibuprofen (max. 1200 mg/d) 50 mg Indomethazin (max. 150 mg/d)
starker Schüttelfrost	500 mg ASS i.v. oder 1 Ampulle Dolantin in 100 ml NaCl i.v.
Capillary leak syndrome, Lungenödem	Lasix: 20-250 mg i.v. < 4 mg/min, O2-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 (< 20.000 Thrombozyt./ μ l)	Thrombozytenkonzentrate
Granulozytopenie	Neupogen s.c. 5 g/kg KG 1 Ampulle Leukomax
akute Anämie	Transfusion von EK
Blutdruckabfall < 100 mg systolisch	Effortil Tropfen oder Humanalbumin 20 % (max. 6 x 100 ml/d)

3.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der Krankenblätter, wobei Angaben zu folgenden Merkmalen erhoben wurden:

Patientencharakteristika

- Name
- Geschlecht
- Alter

Anamnese und Untersuchungsbefunde

- Vorerkrankungen
- Vortherapien
- Begleiterkrankungen

Tumordaten

- Erstdiagnose
- ggf. Rezidive
- TNM-Klassifikation
- AJCC Stadien der Tumore
- Lokalisation
- Typ

Therapiedaten

- Therapiebeginn/ende
- Dosierung
- Pausen/Dosisreduktionen
- Abbruch
- Nebenwirkungen (ggf. mit WHO Grad)
- Laborparameter während der Therapie: Leukozyten, Thrombozyten, T3, T4, TSH, GOT, GPT, ANA's

Bei der Dokumentation der Nebenwirkungen wurden zur besseren Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit so genannte Nebenwirkungsblöcke formuliert, welche Nebenwirkungen organbezogen zu 6 Komplexen zusammenfassen. Der erste Block umfasst grippe-ähnliche Komplikationen,

welcher Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerz, Unwohlsein, Schüttelfrost, Gelenk- und Muskelschmerz und B-Symptomatik beinhaltet. Des Weiteren wurde ein Block Kardio-pulmonale-Komplikationen definiert, in dem Komplikationen wie Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Dyspnoe und Kurzatmigkeit aufgeführt werden. Der Block Gastro-intestinale-Komplikationen umfasst Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Im Block Haut-Nebenwirkungen wurden alle Veränderungen, wie Ekzeme und Exantheme, die zeitlich mit der Therapie in Verbindung standen aufgeführt, auch Reaktionen der Einstichstelle. Depressionen, Angstzustände, Suizidgedanken und andere neurologische Symptome wurden im Block Neuro-psychiatrische-Komplikationen zusammengefasst. Der letzte Block Sicca-Komplex beinhaltet das Auftreten von trockenen Schleimhäuten und vermindertem Speichelfluss, als auch das Auftreten einer Keratokonjunktivitis.

3.6 Auswertung der Daten

Die erhobenen Daten wurden zur weiteren Auswertung in Microsoft® Excel (Version XP) übertragen und zunächst das Alter des Patienten bei Diagnosestellung, der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn, Alter bei Therapiebeginn und die Therapiedauer ermittelt. Des Weiteren wurden zu jedem Untersuchungstermin alle aufgetretenen Nebenwirkungen inklusive Laborparameter mit Toxizität nach WHO Grad dem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Therapiezyklen wurden mit Pausen und Dosisreduktionen aufgelistet und die Anzahl und kumulative Dosis von PegIFN α 2a berechnet.

Für die statistischen Berechnungen wurde das „Statistical-Package-for-Social-Sciences“ (SPSS für Windows) verwendet.

Die Daten wurden deskriptiv in n (Anzahl) und Prozent dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p=0,05$) gewählt. Die rezidivfreie Zeit ist definiert von dem Zeitpunkt des Einschlusses bis zum Datum des Progresses.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenidentifizierung

Insgesamt konnten 25 Patienten identifiziert werden, bei denen nach vollständiger Resektion eines Melanoms mit hohem Metastasierungsrisiko in dem Zeitraum vom November 2002 bis Oktober 2004 in der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Universitätsklinikums Münster eine adjuvante PegIFN α 2a Therapie begonnen wurde. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 1,57 Jahren.

4.2 Alter und Geschlecht zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung

Die Geschlechterverteilung war mit 14 weiblichen Patienten (56%) zu 11 männlichen Patienten (44%) nur geringfügig unterschiedlich, das Verhältnis beträgt 1,3 : 1.

Die Altersverteilung bei Therapiebeginn weist ein Altermedian bei allen evaluierten Patienten von 57,3 auf. Das mediane Alter der Männer ist zu Therapiebeginn niedriger mit 56,4 Jahren zu 63,2 Jahren als bei den Frauen. Die Spannweite beträgt bei Männern 29,1 Jahre mit einem Minimum vom 39,7 und einem Maximum von 68,8 Jahren. Bei Frauen zeigt sich die Spannbreite ausgeprägter mit 57,8 Jahre und einem Minimum von 23,3 und einem Maximum von 81,2 Jahren (siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Alters- und Geschlechterverteilung:

	Alter bei Therapiebeginn [Jahre]					Geschlechter- verteilung Anzahl (%)
	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	
Männer	56,4	57,6	7,7	39,7	68,8	11 (44)
Frauen	63,2	58,6	15,7	23,3	81,2	14 (56)
Gesamt	57,3	58,2	12,6	23,3	81,2	25 (100)

4.3 Lokalisation und Tumordaten

Die Primärtumore wurden detailliert nach ihrer Lokalisation erfasst. Es wurde Gesicht, sonstiger Kopfbereich, Hals, Brust, Rücken, Unterbauch, Gesäß, Genitoanalregion, Oberarm, Unterarm, Oberschenkel, Unterschenkel und Fuß unterschieden. Die häufigste Lokalisation war am Unterschenkel mit 20%, gefolgt von Rücken mit 16% und Hals mit 12%, bei einem Patienten war die Primärlokalisierung unbekannt. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Lokalisationen in 4 Gruppen zusammengefasst, Kopf (8%), Hals (12%), Stamm (32%) und Extremitäten (44%)(siehe Abb. 4.1). Es fällt auf das bei den Frauen sehr viel häufiger die Lokalisation Extremitäten auftritt als bei den Männern. Im Stamm- und Kopfbereich zeigt sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern, lediglich der Halsbereich ist bei den Männern geringfügig häufiger betroffen (siehe Abb. 4.1).

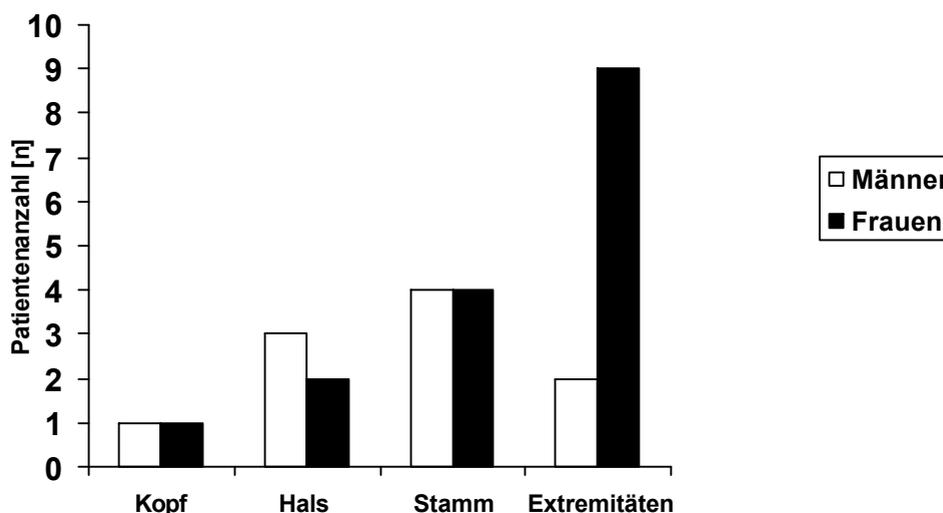


Abb. 4.1: Verteilung nach Lokalisationsgruppen unterteilt nach Geschlecht

Bei den Melanomtypen zeigt sich am häufigsten das SSM mit 20%, gefolgt vom NM mit 16%. Bei 12% lag eine andersgeartete Spezifikation als SSM, NM, ALM oder LMM vor wie z.B. anaplastisches Melanom. Bei 52% der Patienten wurde keine histologische Klassifizierung des Primärtumors vorgenommen (n=13).

Die mediane Tumordicke des Primärtumors lag bei 2,9 mm mit einer Spannweite von 7,25 mm. Das Minimum beträgt 0,55 mm und das Maximum 7,8 mm. Zur Übersichtlichkeit erfolgte eine Aufteilung in Gruppen nach der jeweiligen

Tumordicke (siehe Abb. 4.2 A), wobei diese bei 5 der untersuchten Patienten nicht bekannt war.

Beim Invasionslevel nach Clark ist der Level 4 mit einer Häufigkeit von 48% am stärksten vertreten. Der Level III zeigte sich mit einer Häufigkeit von 12%, gefolgt von Level II und V jeweils mit 8%. Bei sechs Patienten konnte keine Einteilung nach Clark des Primärtumors ermittelt werden. Es zeigt sich ein Überwiegen von Melanomen mit Clark-Level IV bei den Frauen (siehe Abb. 4.2 B).

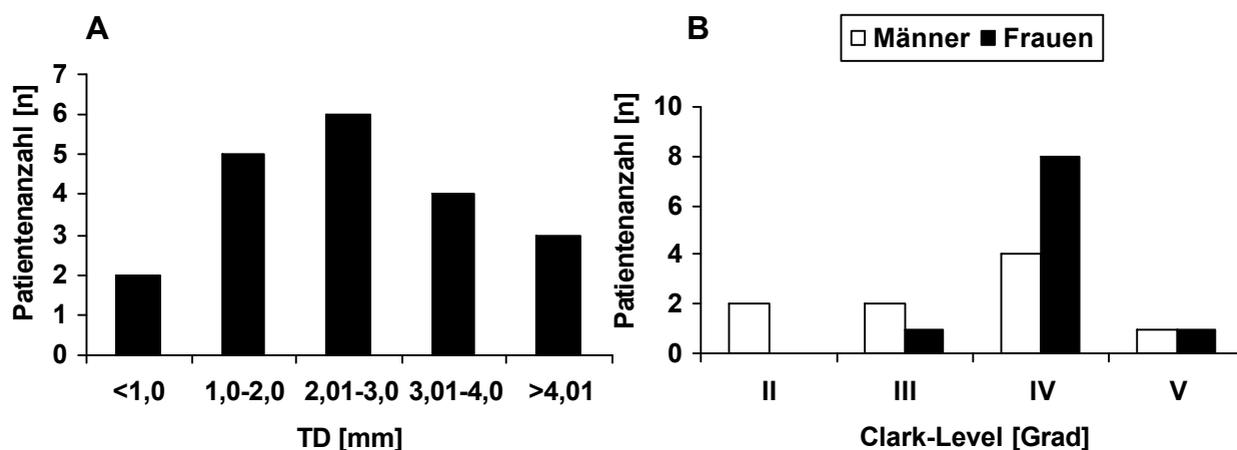


Abb. 4.2: **A:** Patientengruppen nach Tumordicke des Primärtumors; **B:** Clark-Level Übersicht des Primärtumors unterteilt nach Geschlechtern

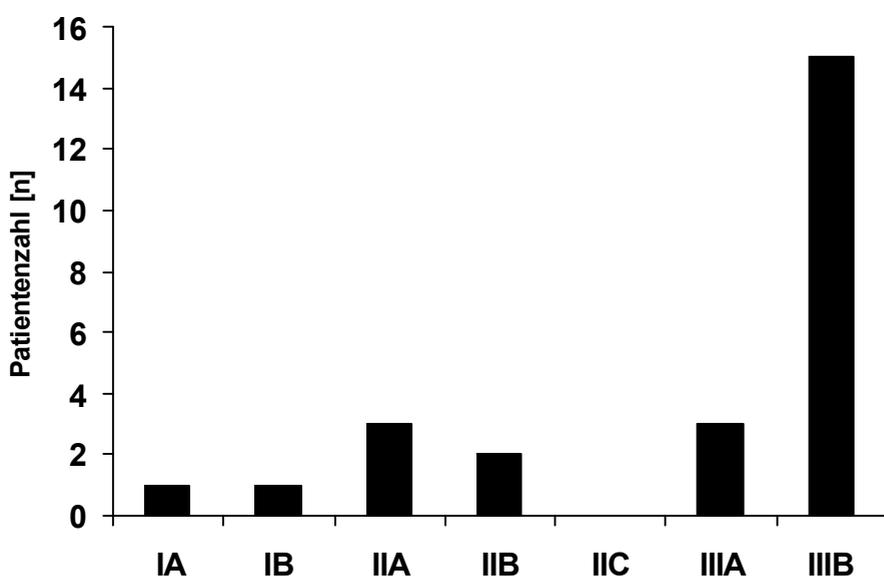
Ulzerationen des Primärtumors lagen bei 16% der Patienten vor. 24% der Patienten zeigte keine Anzeichen von Ulzerationen, allerdings war bei 60% der Status der Ulzeration nicht angegeben oder es lag ein unbekannter Primarius vor. 52% der Patienten wiesen bis zum Therapiestart einen positiven Lymphknoten auf, 4% 2-3 positive LK und bei 36% wurde kein Lymphknotenbefall festgestellt. Die Lymphknotenmetastasen waren bei 70% Mikrometastasen, und bei 30% Makrometastasen. 24% der Patienten wiesen Intransit Metastasen auf.

4.4 Stadieneinteilung

Es wurde die neue AJCC Stadieneinteilung von 2002 verwendet um die Patienten zu klassifizieren. Unterschieden werden zum einem zur besseren Übersicht die Stadien I, II und III, zum anderen aber auch die jeweiligen Untergruppen IA, IB,

IIA, IIB, IIC, IIIA und IIIB. Es wurde zusätzlich eine Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv und deren AJCC Klassifikation vorgenommen.

Die AJCC Stadien zu Therapiebeginn zeigen eine deutliche Tendenz zum Stadium III, welches mit 72% am stärksten vertreten ist (siehe Abb. 4.4). Innerhalb des Stadium III ist Stadium IIIB wesentlich häufiger mit 60% der Patienten als Stadium IIIA mit 12% (siehe Abb. 4.3). Stadium IIA ist mit 12% gleich häufig aufzufinden wie Stadium IIIA, wohingegen Stadium IIB mit 8% etwas seltener vorkommt. Mit jeweils 4% sind die Stadien IA und IB am seltensten aufgetreten.



Insgesamt betrachtet liegt das Stadium II mit 20% und das Stadium I mit 8% vor, und tritt gegen Stadium III mit 72% in den Hintergrund.

Abb. 4.3: AJCC Stadien unterteilt nach Untergruppen zu Beginn der Therapie

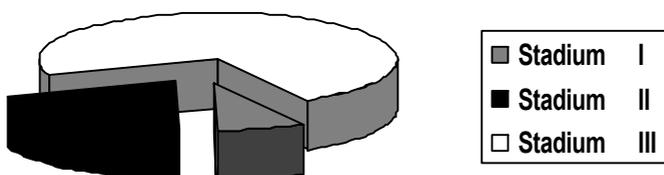


Abb. 4.4: Stadieneinteilung nach AJCC ohne Untergruppendifferenzierung zu Beginn der Therapie

Bei der Betrachtung wurde eine Differenzierung zwischen Patienten, die eine Interferon Therapie nach Stellung der Erstdiagnose erhielten und solchen die eine Therapie nach Auftreten von Rezidiven in Anspruch nahmen. Insgesamt 40% der Patienten, die PegIFN α 2a erhielten, litten bereits an einem Rezidiv, bei 60%

wurde die Therapie aufgrund des Primarius eingeleitet. Abbildung 4.5 zeigt einen direkten Vergleich dieser Gruppen in Bezug auf das Stadium der AJCC Klassifikation.

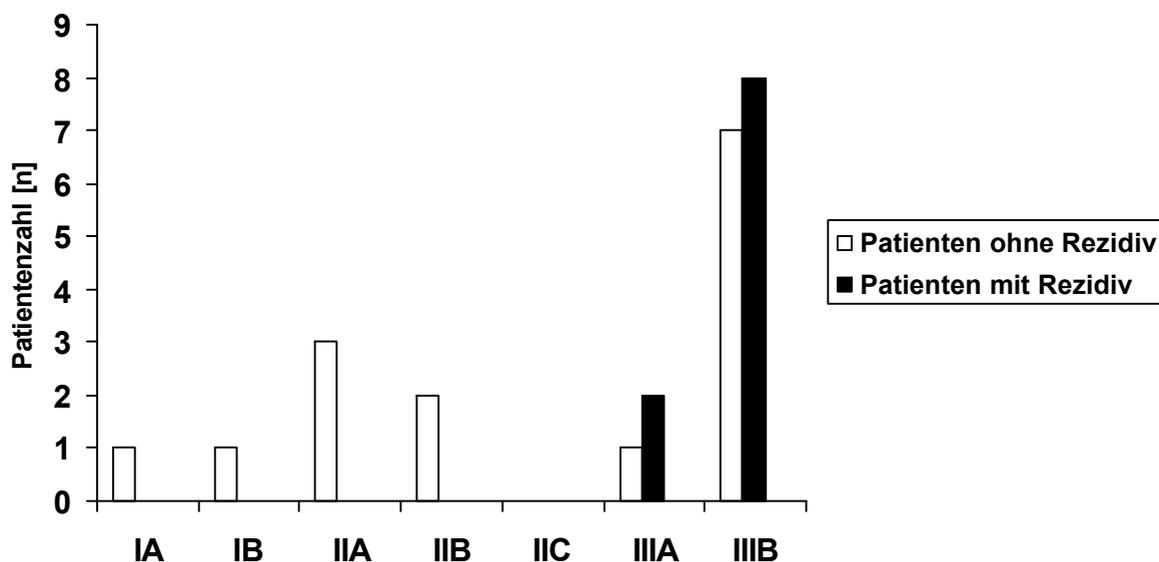


Abb. 4.5: Vergleich der Stadieneinteilung der Gruppen nach Erstdiagnose bzw. nach Rezidiv zu Beginn der Therapie

4.5 Therapieumfang

Beim Therapieumfang wurde die mediane Dosis für den einzelnen Patienten und für verschiedene Untergruppen des Patientenkollektivs, sowie für das Gesamtkollektiv differenziert betrachtet. Die Untergruppen teilten sich nach männlich und weiblich, der AJCC Klassifikation zu Therapiebeginn, Patienten mit und ohne Dosisreduktion, Patienten, die aufgrund eines Rezidives behandelt wurden, Abbrechern wegen Nebenwirkungen, Abbrechern wegen Progress, Selbstabbrechern, Patienten, die sich noch in Therapie befinden und solchen, die die Therapie beendet haben.

4.5.1 Dosis des Gesamtkollektivs und der Patienten

Es wurde die kumulative Anzahl und Dosis von PegIFN α 2a für jeden einzelnen und das Patientenkollektiv berechnet. Genaue Verteilungen von Dosis und Anzahl bezogen auf den einzelnen Patienten zeigt Tabelle 4.2.

Die mediane Gesamtdosis liegt bei 7020 µg mit einer medianen Anzahl von 41 Verabreichungen, dies entspricht einem Mittelwert (MW) von 8409,6 µg und 51,2 Verabreichungen(+/- 6146,9 µg; +/- 35,8).

4.5.2 Dosis unterschieden nach Modifikation, Geschlecht und Stadien

Als nächstes wurde die Gesamtdosis differenziert für Patienten mit und ohne Dosisreduktion und deren weiterer Therapieverlauf mit angepasster Dosis oder späteren Abbruch betrachtet. Abbildung 4.10 zeigt die Aufspaltung des Gesamtkollektivs in die jeweiligen Gruppen mit Anzahl der Patienten. Unterschieden wurde die mediane Gesamtdosis auch zwischen den Geschlechtern und der AJCC Stadieneinteilung zu Therapiebeginn. Die mediane Gesamtdosis liegt mit 3960 µg bei den Männern (MW 8104 +/- 6661) unter der, der Frauen mit 7200 µg (MW 8649 +/- 5956) siehe Abb. 4.6 A). Die mediane Gesamtdosis der Patienten aus Stadium I/II liegt mit 11565 µg (MW 10478 +/- 5572) deutlich höher als bei den Stadium III Patienten mit 4320 µg (MW 7605 +/- 6319) (siehe Abb. 4.6 B), jedoch weisen Stadium III Patienten auch die höheren Abbruchzahlen auf (s.u.).

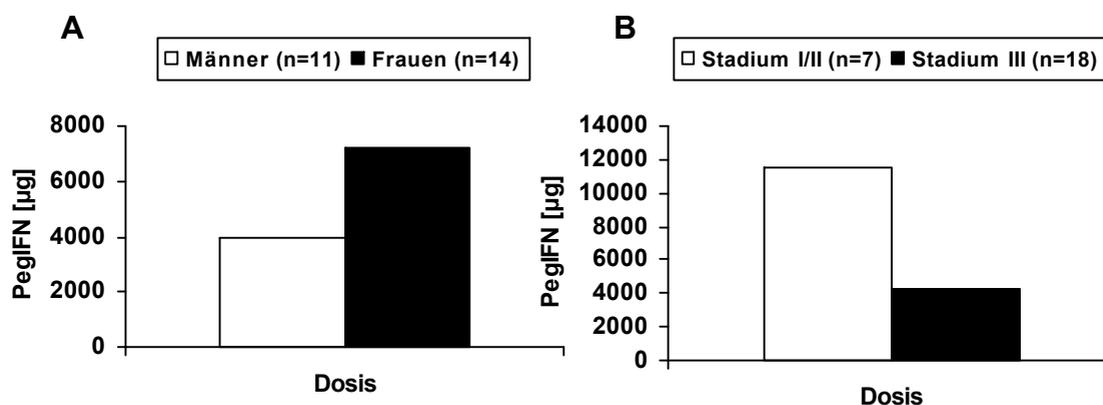


Abb. 4.6: **A**: Verteilung der medianen Gesamtdosis bei Männern und Frauen; **B**: Verteilung der medianen Dosis bei Stadium I und II Patienten gegen Stadium III Patienten

Insgesamt wurde bei 9 Patienten eine Dosismodifikation vorgenommen, 16 Patienten erhielten über den Therapieverlauf die für sie ermittelte Soll-Dosis. Unter diesen 9 Patienten waren 3 Frauen und 6 Männer (siehe Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2 Therapiedaten der insgesamt 25 Patienten:

laufende Nummer	Initial-dosis [µg]	Dosis-reduktion	red. Dosis [µg]	Anzahl Pausen	Dauer Pause [d]	Letzte Dosis [µg]	Anzahl Applikationen	Gesamt Dosis	Therapie-dauer	max. WHO Grad	Toxizität	Therapieverlauf
1	180	nein	n.z. ¹	0	n.z.	180	9	1620	2m1d	2	SGOT/SGPT	Abb. ³ Nebenwirkung
2	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	27	4860	5m30d	1	SGOT/SGPT	Abb. Nebenwirkung
3	180	ja	135	0	n.z.	135	100	14760	22m23d	2	SGOT/SGPT u. Leukozyten	Ther. beendet
4	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	129	23220	29m27d	1	u.a. ² SGOT/SGPT	Ther. läuft
5	180	ja	135	0	n.z.	135	104	16380	23m25d	1	u.a. Grippe-Komplex	Ther. beendet
6	135	nein	n.z.	1	11	135	22	2970	5m4d	3	Leukozyten	Abb. Nebenwirkung
7	135	nein	n.z.	0	n.z.	135	52	7020	13m23d	2	Leukozyten	Abb. Progress
8	135	nein	n.z.	0	n.z.	135	5	675	1m2d	4	SGOT/SGPT	Abb. Nebenwirkung
9	180	ja	135	1	47	135	74	10395	18m13d	3	SGOT/SGPT	Ther. läuft
10	180	ja	135	0	n.z.	135	96	16515	22m16d	2	Leukozyten u. Grippe-Komplex	Ther. läuft
11	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	21	3780	4m29d	2	neuro-psychisch	Abb. Nebenwirkung
12	180	ja	135	1	43	135	83	13635	20m19d	3	Thrombozyten	Ther. läuft
13	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	41	7380	9m11d	2	Hypothyreose	Selbstabbrecher
14	180	nein	n.z.	1	60	180	54	9720	14m19d	3	Leukozyten	Abb. Progress
15	180	ja	135	0	n.z.	135	65	11565	14m21d	3	Thrombozyten	Abb. Progress
16	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	24	4320	5m24d	1	Hyperthyreose	Abb. Progress
17	135	nein	n.z.	0	n.z.	135	32	4320	7m18d	2	u.a. SGOT/SGPT	Ther. läuft
18	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	101	18180	25m25d	2	Hypothyreose	Ther. läuft
19	180	ja	135	0	n.z.	135	26	3960	6m0d	3	SGOT/SGPT	Abb. Nebenwirkung
20	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	17	3060	3m19d	2	u.a. Grippe-Komplex	Abb. Progress
21	180	ja	(1x 90) 135	0	n.z.	135	21	3375	4m24d	2	SGOT/SGPT u. Leukozyten	Abb. Progress
22	180	ja	90	2	70	90	59	8910	15m20d	3	SGOT/SGPT	Abb. Nebenwirkung
23	135	nein	n.z.	0	n.z.	135	32	4320	9m13d	2	Leukozyten	Abb. Progress
24	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	78	14040	1y5m29d	2	Leukozyten	Ther. läuft
25	180	nein	n.z.	0	n.z.	180	7	1260	0y1m24d	2	u.a. SGOT/SGPT	Abb. Nebenwirkung

1 = nicht zutreffend; 2 = unter anderem; 3 = Abbruch wegen

Abbildung 4.7 zeigt die prozentuale Aufschlüsselung der Patienten mit und ohne Dosisreduktion in ihrem weiteren Therapieverlauf. Zum Zeitpunkt der Analyse befinden sich 25% des Patientenkollektivs ohne Dosisreduktion in Therapie. Bei den Patientenkollektiv mit Dosisreduktion haben insgesamt 55% der Patienten die Therapie vollendet oder befinden sich noch in therapeutischer Behandlung. Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen gab es hier nur in 22% der Fälle im Gegensatz zu 37,5% bei dem Patientenkollektiv ohne Dosisreduktion.

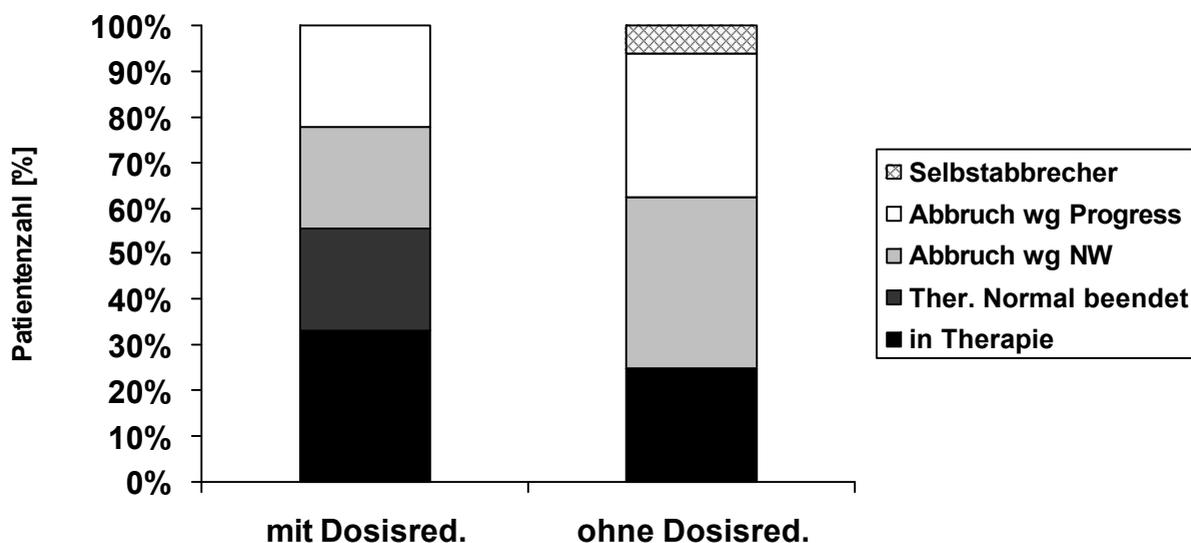


Abb. 4.7: Verteilung der Therapieverläufe innerhalb der Gruppen mit und ohne Dosisreduktion mit Fortlauf der Therapie, normales Therapieende oder Abbruch wegen Nebenwirkungen, Progress oder auf eigenen Wunsch

4.5.3 Dosisverteilung differenziert nach Abbruch und planmäßiger Therapie

Des Weiteren wurden die jeweiligen Dosen in den einzelnen Untergruppen berechnet. Insgesamt 7 Patienten befinden sich noch in Therapie. Die mediane Gesamtdosis dieser Patienten liegt bei 14040 µg (MW 14329 +/- 5984, siehe Abb. 4.8), dies entspricht ca. 75% der geplanten Soll-Dosis von 18720 µg. Der Maximalwert innerhalb der Gruppe liegt bei 23200 µg und somit bereits über dem Wert, der erreicht werden sollte. Die Therapie planmäßig beendet haben 2 Patienten mit einer medianen Dosis von 15570 µg (MW 15570 +/- 1145, siehe Abb. 4.8). Sie erreichten mit 83% der Soll-Dosis eine gute Annäherung. In der Gruppe der Abbrecher aufgrund von Nebenwirkungen liegt die mediane Gesamtdosis lediglich bei 3375 µg (MW 3504 +/- 2624) und somit nur bei 18%

der geplanten Dosis. Der Minimalwert innerhalb dieser Gruppe, die 8 Patienten umfasst, lag bei 675 µg und selbst der Maximalwert betrug nur 8910 µg, dies sind ca. 47% der Soll-Dosis. Bei 7 Patienten wurde die Therapie wegen Progresses abgebrochen. Insgesamt lag die mediane Gesamtdosis bei 4320 µg (MW 6197 +/- 3335). Die Werte für Minimum und Maximum liegen aber deutlich höher als bei der Gruppe mit Abbruch aufgrund von NW, sie liegen bei minimal 3060 µg und maximal 11565 µg, das entspricht 16% bzw. 61% der Soll-Dosis. Ein Patient hat die Therapie auf eigenen Wunsch hin abgebrochen. Bis zu diesem Zeitpunkt hat er eine Gesamtdosis von 7380 µg, entsprechend 39% der Soll-Dosis, erhalten. Patienten, die bereits auf ein bestehendes Rezidiv therapiert worden sind, weisen eine mediane Gesamtdosis von 3870 µg (MW 4702 +/- 2898, siehe Abb. 4.8) auf.

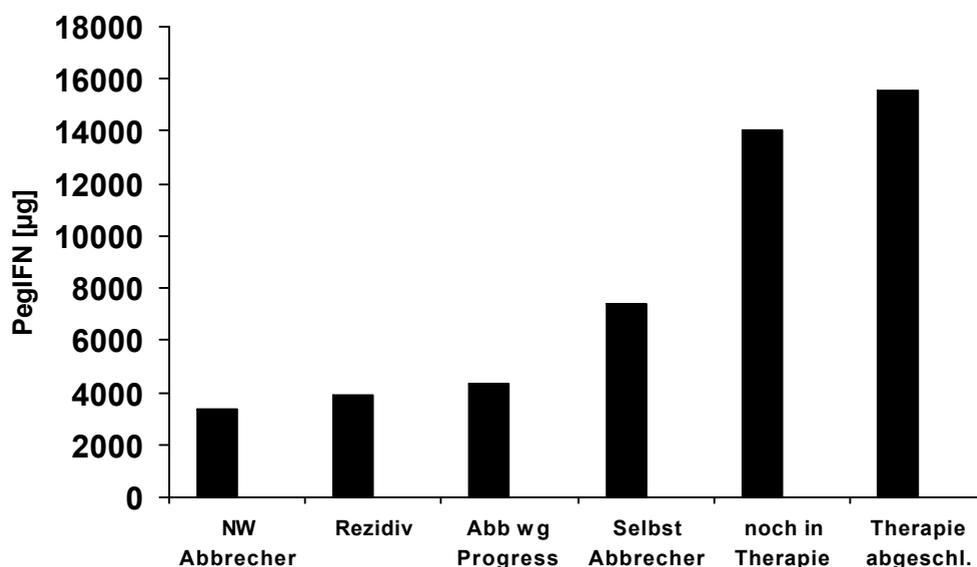


Abb. 4.8 Verteilung der medianen Gesamtdosis unterschieden zwischen den verschiedenen Gruppen

Insgesamt haben 18 Patienten die Therapie offiziell beendet, 7 Patienten durchlaufen sie noch. Bei der Verteilung der medianen Gesamtdosis fällt auf, dass die noch in Therapie befindlichen Patienten eine mediane Gesamtdosis von 14040 µg (MW 14329 +/- 5984), das sind 75% der Soll-Dosis, erhalten haben. Bei den Patienten, die die Therapie bereits vollendeten, liegt die mediane Gesamtdosis bei 4320 µg (MW 6107 +/- 4545), dies sind nur 23% der Soll-Dosis (siehe Abb. 4.9).

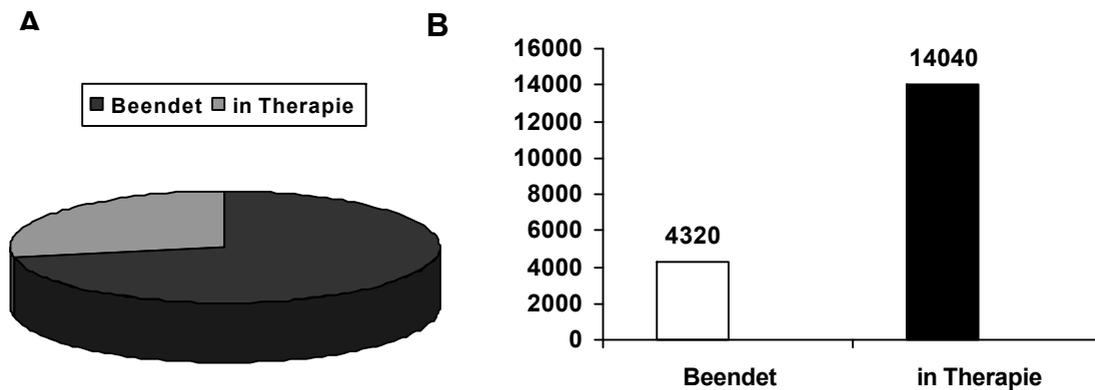


Abb. 4.9: **A**: Verteilung der Patienten, die die Therapie abgeschlossen haben und derer, die sich noch in Therapie befinden; **B**: jeweilige mediane Gesamtdosis der beiden Gruppen

Während der Therapie mussten 6 Pausen mit einer Gesamtlänge von 231 Tagen eingelegt werden. Die durchschnittliche Pausenlänge lag bei 38,5 Tagen. 40% der Patienten, bei denen eine Therapiepause konstatiert wurde, benötigten anschließend keine Dosisreduktion, ein Patient musste insgesamt zwei Therapiepausen einlegen. Eine detaillierte Aufschlüsselung über Anzahl und Dauer der Pausen und der jeweiligen anschließenden Dosierungsanpassungen gibt Tabelle 4.2.

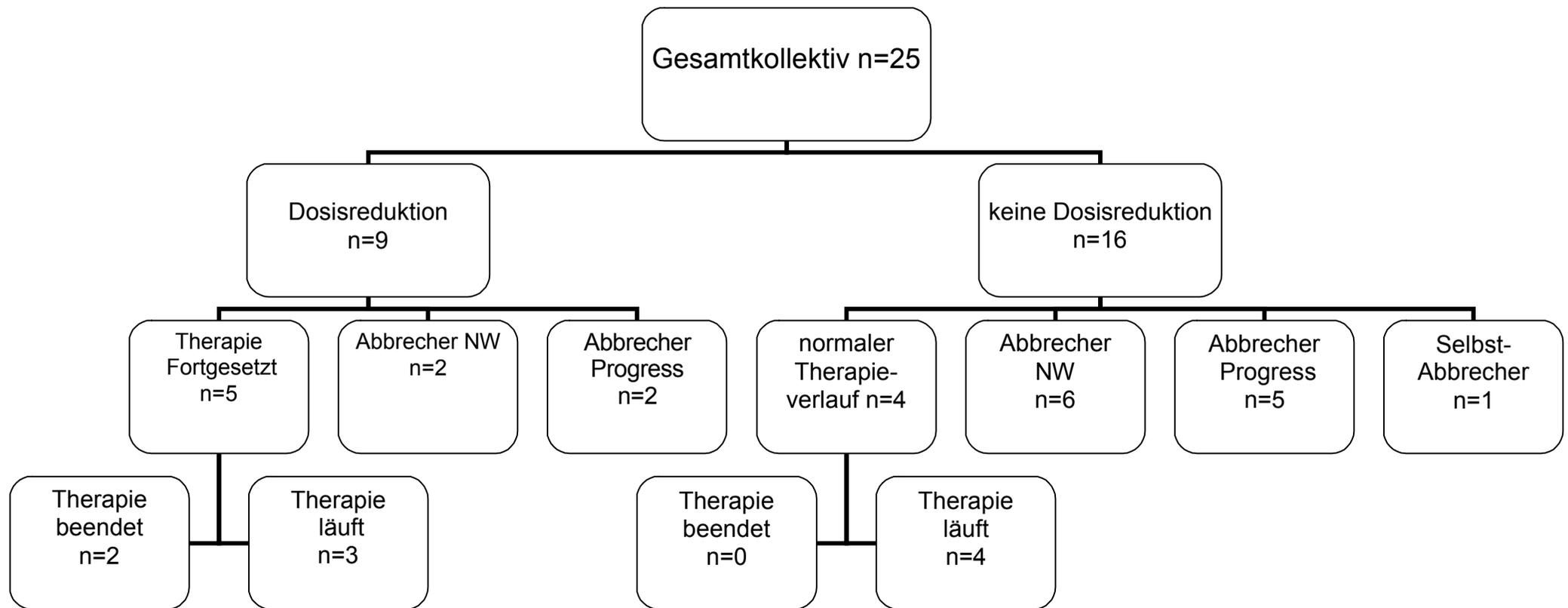


Abb. 4.10: Darstellung des Therapieverlaufs des Gesamtkollektivs mittels Organigramm

4.6 Toxizitätsauswertungen

Die Untersuchungsergebnisse der ersten 10 Monate der Therapie wurden geordnet nach Toxizitäten in einer Tabelle zusammengestellt. Es wurde nicht in jedem Monat das gesamte Patientenkollektiv untersucht, deswegen beziehen sich die angegebenen Prozentzahlen jeweils auf die aufgetretenen Toxizitäten der jeweils Untersuchten. Bei Mehrfachuntersuchungen eines Patienten innerhalb eines Monats wurden die jeweils höheren Toxizitätsgrade erfasst. Zusätzlich wurden alle registrierten Fälle einer jeweiligen Toxizitätsentität während der gesamten Therapiezeit des Gesamtkollektivs erfasst.

Die Toxizitäten wurden getrennt nach Grade 1/2 und Grade 3/4 in einem Diagramm gegen die Zeit aufgetragen.

Bei den Leberenzymen fällt auf, dass ein Anstieg der Grade 1/2 und 3/4 sehr früh nach Therapiebeginn entsteht (siehe Abb. 4.11). Grad 3/4 geht früh auf Null zurück und tritt anschließend nur noch vereinzelt auf. Grad 1/2 ist über einen Zeitraum von 8 Monaten vertreten und zeigt dann abfallende Tendenz.

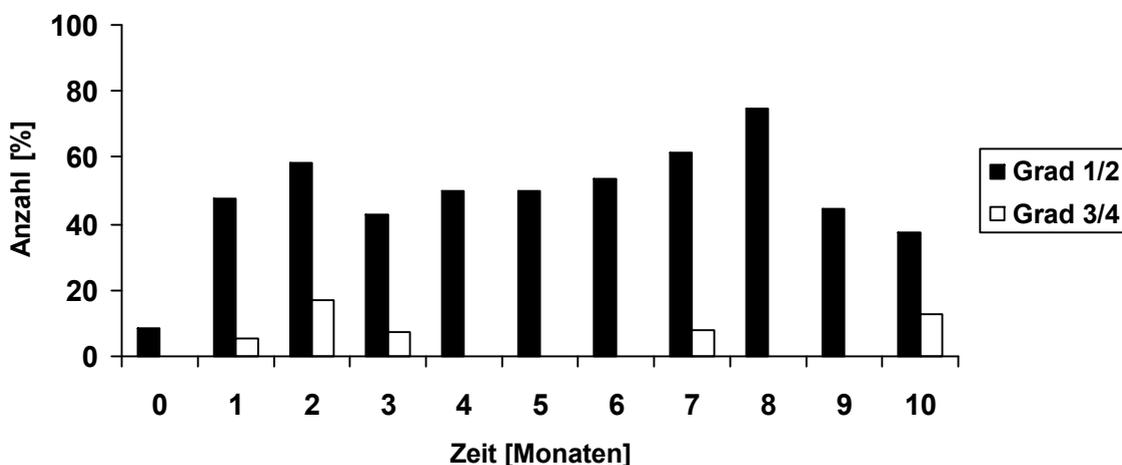


Abb. 4.11: zeitliches Auftreten von Grad 1/2 bzw. Grad 3/4 Toxizitäten der jeweils mit PegIFN α adjuvant behandelten Patienten in den ersten 10 Therapiemonaten

Das Auftreten von Leukopenien steigt in den ersten 2 Monaten an und zeigt anschließend relativ konstante Werte bezogen auf die Grade 1/2. Grad 3/4 Toxizitäten treten lediglich sporadisch auf (siehe Abb. 4.12).

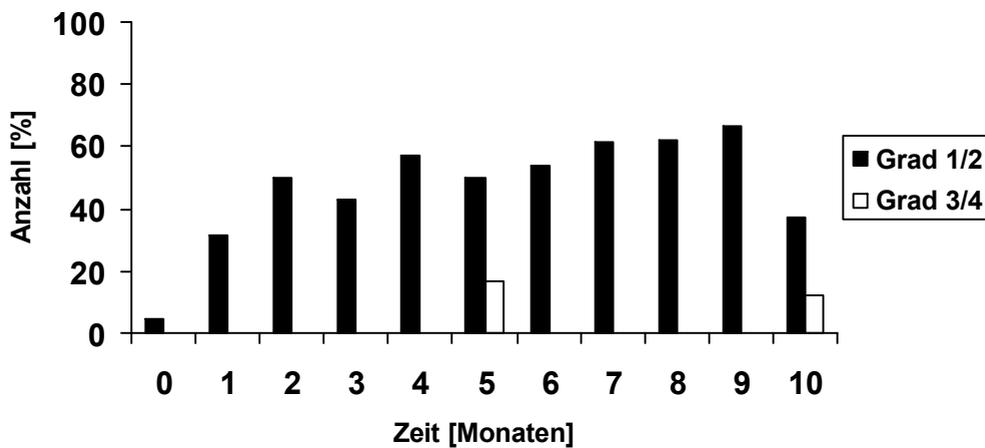


Abb. 4.12: Grade der Leukopenietoxizität eingeteilt nach WHO Graduierung aufgeführt gegen die Zeit

Hypothyreose zeigt zu Therapiebeginn sehr geringe Werte für Grad 1/2 (siehe Abb. 4.13). Es ist ein langsamer Anstieg zu beobachten. Die höchsten Werte treten ab dem 7. Monat auf. Somit tritt diese Toxizität im Gegensatz zu SGOT/SGPT und Leukopenie nicht unmittelbar, sondern relativ spät auf. Grad 3/4 Toxizitäten traten während der gesamten Therapie nicht auf.

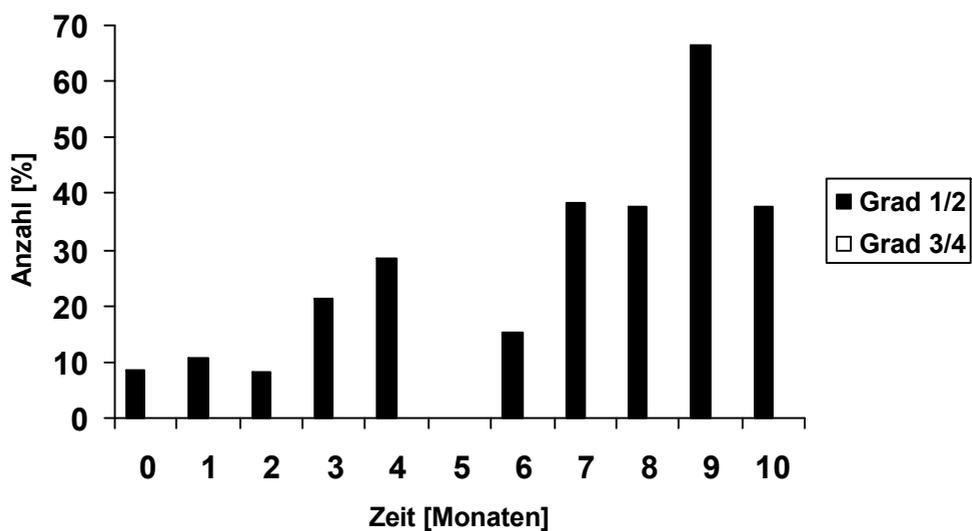


Abb. 4.13: Anzahl der untersuchten Patienten mit der Nebenwirkung Hypothyreose nach adjuvanter PegIFN α Therapie in den ersten 10 Monaten gegen die Zeit

Die grippale Nebenwirkung zeigt schleichenden Anstieg in den ersten drei Monaten mit einem Maximum im 7. Monat (siehe Abb. 4.14). Im 7. Therapiemonat

zeigen annähernd 70% der Patienten Grad 1/2 Toxizitäten grippaler Natur. Anschließend zeigt diese Toxizität einen starken Abfall auf nur noch 25% der untersuchten Patienten. Grad 3/4 Toxizität trat nicht auf.

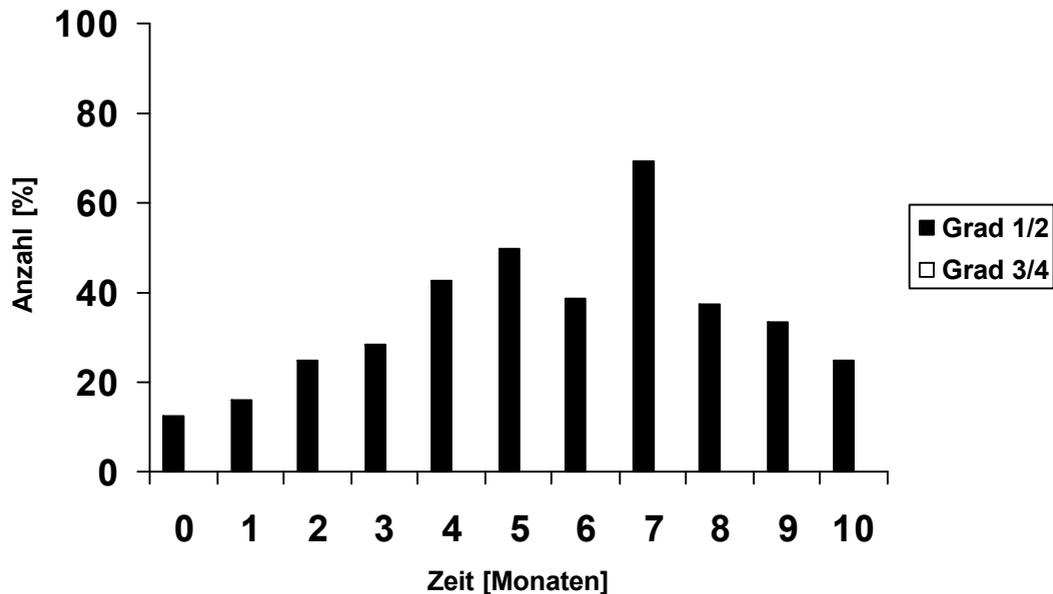


Abb. 4.14: Verteilung der Grippe-Komplex Nebenwirkung der untersuchten Patienten in den ersten 10 Therapiemonaten

Das absolute Auftreten von Gastrointestinalen Nebenwirkung, verteilt über alle WHO Grade, ist generell geringer ausgeprägt als grippale Nebenwirkung, zeigt aber ein ähnliches Verteilungsmuster (siehe Tabelle 4.3). In den ersten zwei Monaten treten kaum Gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Das Maximum liegt bei gut 20% im 4. Monat, folgend mit einem stetigen absinken bis zum 7. Monat. Von diesem Zeitpunkt an treten Gastrointestinale Nebenwirkungen nicht mehr auf, Grad 3/4 NW traten über den gesamten Therapieverlauf nicht auf.

Bei den anderen Nebenwirkungen bzw. Nebenwirkungsblöcken waren keine auffälligen Verteilungsmuster herauszustellen oder insgesamt eine zu geringe Prävalenz.

Bei der Verteilung der Gesamtzahl einzelner Nebenwirkungen fällt auf, dass nur bei SGOT/SGPT Grad 4 Toxizität auftritt. Grad 3 Toxizität erscheint neben der Lebertoxizität nur bei Leukopenien und Thrombopenien. Bei Hashimoto-Thyreoditis, Hyperthyreose, Gastrointestinal-NW und Sicca-Symptomatik ist der

maximale Toxizitätsgrad 1. Alle anderen Nebenwirkungen zeigen als maximalen Toxizitätsgrad 3.

Am häufigsten bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs mit allen Untersuchungen traten Lebertoxizitäten und Leukopenien auf mit annähernd 50% verteilt auf die verschiedenen Grade. Grippale Nebenwirkungen kamen bei 32,6% im Patientenkollektiv vor. Hypothyreose ist mit 30,4% die 4. häufigste Nebenwirkung bezogen auf das gesamte Kollektiv. Die übrigen Nebenwirkungen sind im Bereich von 10% und weniger, lediglich ANA's zeigen noch mit 18,3% höhere Werte. Ein Überblick über den Anteil einer Nebenwirkung am Patientenkollektiv zeigt Tabelle 4.3.

Tabelle 4.3 Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen bei allen Untersuchungen des gesamten Patientenkollektivs:

	SGOT/SGPT	Leukopenie	Thrombopenie	Hashimoto	Hyperthyreose
Grad 1	35,4	32,0	1,7	12,2	1,1
Grad 2	9,9	16,6	2,2	0,0	0,0
Grad 3	3,9	1,1	4,4	0,0	0,0
Grad 4	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Gesamt	49,8%	49,7%	8,3%	12,2%	1,1%

	Hypothyreose	ANA's	Haar	Grippe	Kardio-Pulmonal
Grad 1	18,8	17,1	1,1	29,8	5,5
Grad 2	11,6	0,6	0,6	2,8	2,2
Grad 3	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0
Grad 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Gesamt	30,4%	18,3%	1,7%	32,6%	7,7%

	Gastrointestinal	Haut	Neuro-psychisch	Sicca-Komplex
Grad 1	5,6	6,1	8,3	7,2
Grad 2	0,0	2,8	0,6	0,0
Grad 3	0,0	0,0	0,0	0,0
Grad 4	0,0	0,0	0,0	0,0
Gesamt	5,6%	8,9%	8,9%	7,2%

4.7 Gründe für den Abbruch der Therapie

Insgesamt 16 Patienten haben die Therapie abgebrochen (siehe Abb. 4.15). Die mediane Gesamtdosis bei Patienten mit Therapieabbruch liegt bei 4140 µg (MW 4924 +/- 3146), das entspricht lediglich 22% der Soll-Dosis. Unter den Personen, welche die Therapie abgebrochen haben waren 9 (56%) weibliche und 7 (44%) männliche Patienten.

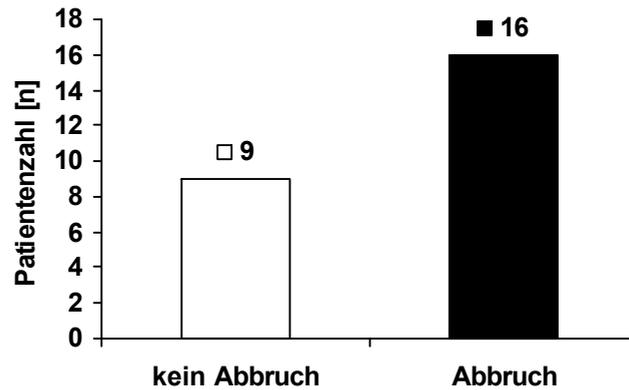


Abb. 4.15: Verteilung der Patientenzahl nach Abbruch und normalen Therapieverlauf

Durchschnittlich wurde die Therapie nach einer medianen Behandlungszeit von 25,4 Wochen bzw. 5,84 Monaten (MW 32,3 bzw. 7,43) abgebrochen. Eine Aufschlüsselung der Therapieabbrecher aus Abb. 4.15 nach dem jeweiligen Abbruchsgrund zeigt Abb. 4.16. Bei 8 Patienten (50%) kam es zum Therapieabbruch aufgrund der Nebenwirkungen. 7 (43,8%) Patienten mussten die Therapie abbrechen, da man bei ihnen Progress diagnostizierte und 1 Patient (6,2%) beendete die Therapie auf eigenen Wunsch hin (siehe Abb. 4.16).

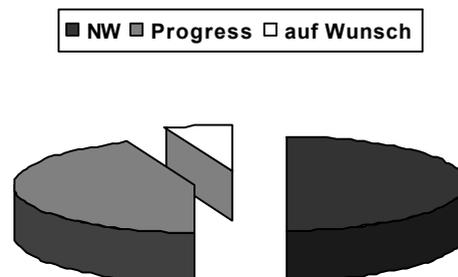


Abb. 4.16: Verteilung der Therapieabbrecher nach Nebenwirkungen, Progress und auf eigenen Wunsch

Bei der Verteilung nach AJCC Stadien fällt auf, dass 62,5% der Abbrecher bei Therapiebeginn AJCC Stadium IIIB aufwiesen. 12,5% wiesen Stadium IIIA oder IIA auf und 6,3% IA oder IIB. Hierbei gilt zu bedenken, dass Stadium III zu Therapiebeginn auch am häufigsten vertreten war.

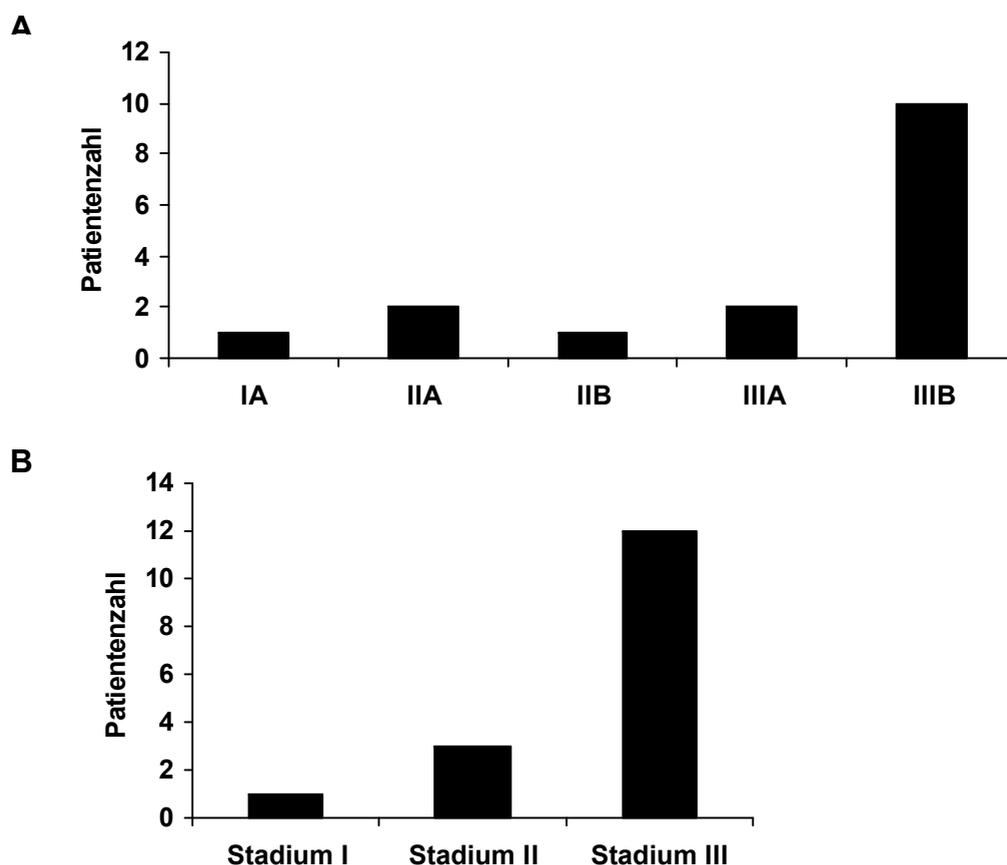


Abb. 4.17: **A:** Verteilung der Therapieabbrecher nach AJCC Stadien mit Untergruppen; **B:** und ohne Untergruppen

Es zeigt sich das sowohl aus dem Stadium IIIA, als auch aus dem Stadium IIIB 66% der Patienten abgebrochen haben, so dass man zusammenfassend auf 66% Stadium III-Abbrecher kommt. In Bezug auf das gesamte Stadium III hat die eine Hälfte der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen und die andere Hälfte wegen Progresses die Therapie vorzeitig beendet. Betrachtet man nur das Stadium IIIB, da sich hier die meisten Abbrecher befinden, erfasst man 60% der Patienten, die aufgrund von NW die Therapie nicht fortsetzen.

4.8 Progressanalyse

Bei 7 Patienten (28%) trat während der Therapie Progress auf, woraufhin die Therapie vorzeitig abgebrochen wurde (siehe Abb. 4.18). Hierunter befanden sich 3 männliche (43%) und 4 weibliche (57%) Patienten.

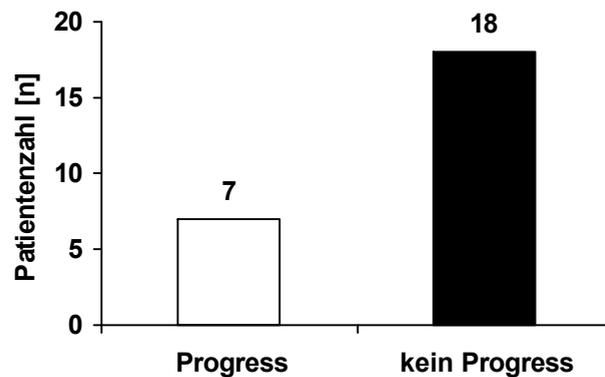


Abb. 4.18: Vergleich der Patienten mit und ohne Progress

Am häufigsten erlitten Patienten aus dem Stadium IIIB Progress. 57% aller Progress Patienten entstammen diesem Stadienkollektiv. Im Rahmen der Therapie erlitten 40% aller Stadium IIIB Patienten Progress. Stadium IIIA Patienten zeigten zu 100% Progress, jedoch machte dies nur einen Gesamtanteil an allen Progress-Patienten von 29% aus. 67% der Stadium III Patienten mussten aufgrund des Progresses nun in Stadium IV eingeordnet werden, die restlichen 33% verblieben in Stadium III (siehe Abb. 4.19). Der Patient aus Stadium I/II zeigt ebenfalls eine Verschlechterung, so dass er nun zum Stadium III-Kollektiv zählt.

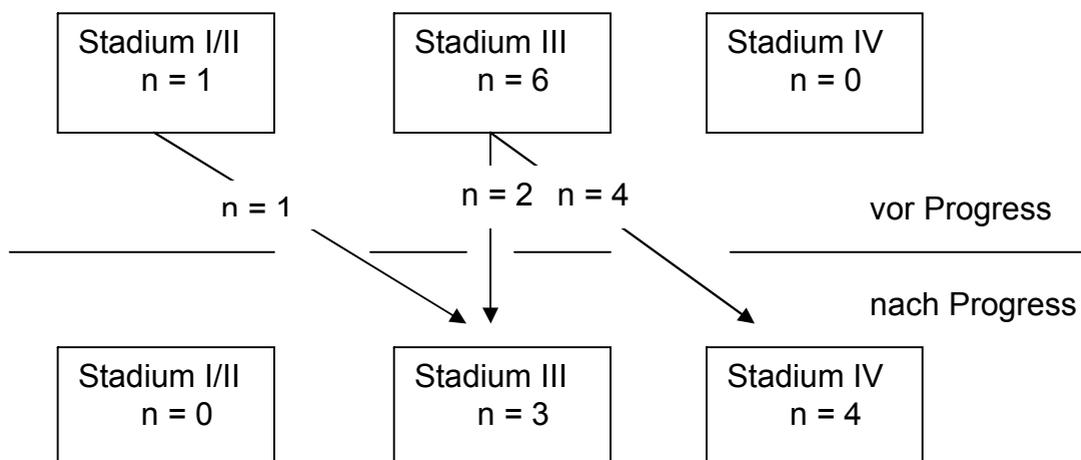


Abb. 4.19: Veränderung der AJCC Stadien nach Auftritt von Progress

Die häufigste Art der Anschlusstherapie war Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie mit 43% (siehe Abb. 4.20). Bei 29% erfolgte eine chirurgische Revision des Rezidivs und eine Patientin wurde bestrahlt.

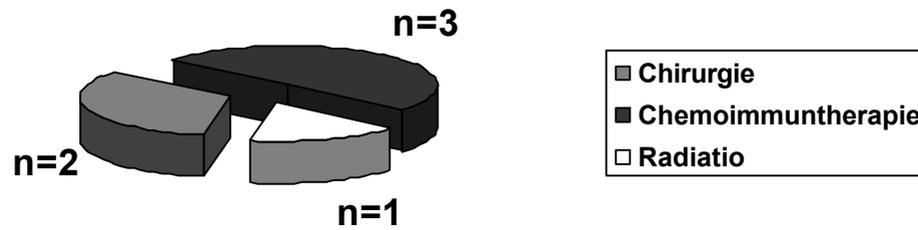


Abb. 4.20: Aufschlüsselung nach Art Anschlusstherapie bei insgesamt 6 Patienten mit Progress während der adjuvanten PegIFN α Therapie

5 Diskussion

5.1 Behandlungskollektiv

Durch die chirurgische Entfernung des Primärtumors erreicht man bei über 90% der Patienten mit einem malignen Melanom langfristige Rezidivfreiheit. Es zeigen sich jedoch Patientengruppen, welche ein erhöhtes Risiko tragen lokoregionäre Metastasen bzw. Organmetastasen zu entwickeln, und dadurch letztlich auch ein deutlich erhöhtes Risiko tragen am malignen Melanom zu versterben. Zur strukturierten Erfassung dieses Risikokollektivs dient das aktuelle Stagingssystem des *American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma* (AJCC), welches die 15-Jahres-Langzeitdaten von 17.600 Patienten einbezieht [12]. Es beruht insbesondere auf den zentral prognoseverschlechternden Faktoren Tumordicke nach Breslow, Ulzeration des Primärtumors und Ausmaß der regionalen Lymphknotenmetastasierung.

Ein wesentlicher Bestandteil ist die Aufnahme der bereits 1995 vorgeschlagenen neuen Tumordicken-„*cut-off*“-Werten von 1, 2 und 4 mm [26]. Im Gegensatz zu den früheren Werten 0,75, 1,5 und 4 mm erreicht man dadurch eine bessere Trennschärfe und höhere Signifikanz in mehreren Untergruppen [27]. Es zeigt sich eine deutliche Vereinfachung der T-Klassifikation durch Festlegung der neuen ganzzahligen Werte. Interessanterweise scheint die Differenzierung der dünnen Melanome (<1mm) durch den ansonsten ganz verlassenen Invasionslevel nach Clark in der neuen AJCC-Klassifikation keinen prognostisch relevanten Einfluss zu haben [111]. Auf der anderen Seite könnten Daten des Zentralregisters „Malignes Melanom“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) daraufhin deuten, dass eine Optimierung durch eine weitere Differenzierung nach der Tumordicke nach Breslow in Form von $\leq 0,5$ mm, 0,51-0,75 mm und 0,76-1 mm einen Erfolg versprechenden Ansatz darstellen würde [45]. Insofern bleibt kritisch anzumerken, dass die neue AJCC-Klassifikation auch in Zukunft weiter angepasst und verfeinert werden muss.

Die in die aktuelle AJCC Klassifikation neu aufgenommene prognostische Wertigkeit der Ulzeration ist in der Literatur umstritten. Zwar wurde eine

potentielle Relevanz schon seit 1953 beschrieben [5;185], Vollmer erkannte allerdings nur in 20 Studien eine Relevanz, in 25 Studien lag diese nicht vor [191]. Zum einen ist es für den Histologen schwierig herauszuarbeiten, ob es sich um eine tumor-bedingte Ulzeration handelt, oder ob diese traumatisch, z.B. nach chirurgischer Intervention, oder durch artifizielle Kratzdefekte entstanden ist [174]. Schaut man sich die AJCC-Klassifikation im Detail an, so führt der histologische Nachweis einer Ulzeration (durch den Zusatz „a“ oder „b“ gekennzeichnet) in zwei Fällen zur Aufwertung innerhalb der Untergruppen des klinischen Stadiums (T1a/b: IA nach IB; T3a/b: IIA nach IIB), in einem Fall zur Aufwertung der Hauptgruppe (T2a/b: IB nach IIA). Durch diese Neuordnung erfahren ca. 25% der Patienten ein „Upstaging“ [174]. Zusätzlich wurde eine neue Untergruppe für ulzerierte Melanome mit einer TD >4 mm eingeführt (T4b; klinischen Stadium IIC). Diese Primärtumoren haben eine so ungünstige Prognose, dass sie teilweise schlechter ist als für Patienten mit Lymphknotenmetastasen [95]. Dies führt dazu, dass Patienten im Stadium II eine schlechtere Prognose aufweisen als solche im Stadium III. Diese Ausnahme der neuen AJCC-Klassifikation verkompliziert im täglichen Gebrauch ihre prognostische Aussagekraft erheblich [45]. Es bleibt anzumerken, dass die Erhebung der Laktatdehydrogenase (LDH) zur Bestimmung der Tumorlast der erste Serumparameter ist, der Berücksichtigung findet; jedoch erscheint das Serum S100-Protein der spezifischere zu sein [129]. Somit bleibt zusammenfassend positiv zu werten, dass neben der Vereinfachung der T-Klassifikation insbesondere die Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen in den regionären Lymphknoten (siehe auch Kapitel 2: Malignes Melanom) in die aktuelle AJCC Klassifikation Eingang gefunden hat. Die Anwendung der Parameter Ulzeration und LDH-Werte machen die praktische Handhabung deutlich komplizierter. Um eine bessere internationale Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, insbesondere in Hinblick auf klinische Studien, sollte jeder Patient nach der aktuell gültigen AJCC-Klassifikation stratifiziert werden [45].

Folgerichtig wurde auch unser Patientenkollektiv retrospektiv nach der neuen AJCC-Klassifikation ausgewertet. Die besondere Bedeutung der Stadium IIC Patienten mit teilweiser schlechterer Prognose als Stadium III Patienten konnte bei uns nicht weiter verfolgt werden, da kein Patient zu Therapiebeginn ins

Stadium IIC eingeordnet wurde. Da die SLND innerhalb des gesamten Auswertzeitraums als Standardverfahren an der Universitätshautklinik durchgeführt wurde, konnte unproblematisch zwischen Mikro- und Makrometastasen unterschieden werden und auch der Ulzerationsstatus des Primärtumors mit aufgenommen werden. Stadium-I-Patienten weisen eine 5-Jahres-Überlebensraten von 89 bis 95% auf. Das Behandlungskollektiv für adjuvante Therapiestrategien umfasst überwiegend Patienten der Stadien II und III, da die Werte hier auf 27 bis 77% absinken.

In das Stadium II werden Patienten mit einer TD von 1,01-2,0mm ohne Ulzeration oder 2.01-<4mm mit oder ohne Ulzeration eingeordnet (IIA, IIB, IIC). Das Vorliegen von Mikro- oder Makrometastasen in regionären LK oder Intransit- oder Satellitenmetastasen führt zur Einordnung ins Stadium III [11]. Adjuvante Therapien mit Interferon α gelten als therapeutischer Standard, jedoch müssen Dosierung und Schema der Applikation noch eingehend in prospektiv randomisierten Studien untersucht werden [35].

Unser Patientenkollektiv bestand zu 92% aus Stadium II und III Patienten, bei denen eine adjuvante Therapie aufgrund des erheblichen Metastasierungsrisiko zweifelsfrei indiziert ist. Jedoch konnte die vorliegende Arbeit keine Daten in Bezug auf rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit auswerten, da die Nachbeobachtungszeit aktuell zu kurz ist. Eine entsprechende Nachevaluierung zu einem späteren Zeitpunkt ist jedoch vorgesehen, um entsprechende rezidivfreie Überlebensdaten und Gesamtüberlebensdaten gewinnen zu können.

5.2 Notwendigkeit einer adjuvanten Immuntherapie

Als entscheidender Faktor für das Rezidivrisiko ist die Tumordicke nach Breslow anzusehen. Beträgt das Risiko bei einer TD von < 0,76mm lediglich 1%, steigt es bei Werten zwischen 0,76 und 1,5 mm auf 5% pro Jahr, zwischen 1,5 und 4mm auf 12-19% und erreicht bei Tumordicken größer 4mm im ersten Jahr Werte jenseits der 30% [93;123;161;172]. Melanompatienten im Stadium II haben ein 50%iges Risiko an der Erkrankung zu versterben [144], und bei über 50% der Patienten mit einer Tumordicke >4mm zeigen sich Mikrometastasen der regionalen Lymphknoten [173]. Bei insgesamt drei Patienten innerhalb unseres

Patientenkollektivs wurde zu Beginn der Diagnose eine TD $\geq 4,00\text{mm}$ festgestellt wobei bei einem von diesem bereits Mikrometastasen in den regionären Lymphknoten vorlagen.

Es konnte gezeigt werden, dass über die Hälfte dieser Patienten mit Mikrometastasen innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung verstarben [29;34]. Die 5-Jahres-Überlebensraten von Stadium II Patienten liegen zwischen 45 und 77% [12] und sinken bei Stadium III auf 27 bis 70%. Man geht davon aus, dass die adjuvante Therapie in erster Linie der Zerstörung nicht sichtbarer Mikrometastasen und der Vorbeugung von Lokalrezidiven nach einer Operation dient [171]. Melanompatienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko (TD > 1,5mm und/oder regionale Lymphknotenmetastasen) und Rezidivrisiko zeigen eine erhebliche Notwendigkeit zur vorbeugenden (= adjuvanten) Therapie, um eine Verbesserung ihrer Prognose zu erreichen. Es bleibt zu bedenken, dass jedoch an Indikation und Durchführung hohe Ansprüche zu stellen sind, da es durch die adjuvante Therapie zu nicht unbedeutender Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen kann [76].

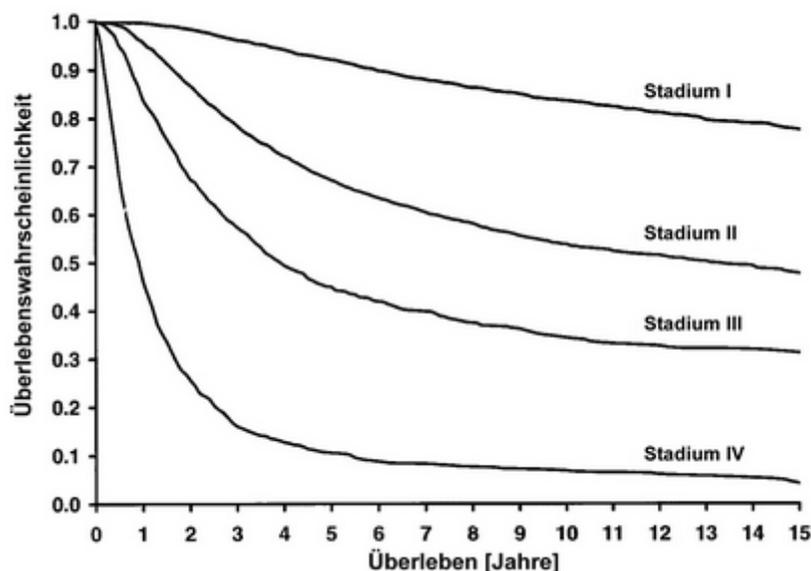


Abb. 5.1: 15-Jahres Überlebensraten; Stadium I n = 9175; Stadium II n= 5739; Stadium III n= 1528, Stadium IV n = 1158; adaptiert nach Balch et al. 2001

5.3 Adjuvante Therapiestrategien

Es existieren zahlreiche Ansätze zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms. Die adjuvante Chemotherapie wurde in zahlreichen Studien in

unterschiedlichen Schemata wie DTIC, DTIC+Cyclophosphamid oder DTIC+Vindesin+Cisplatin eingesetzt, jedoch konnte in zahlreichen Studien kein Benefit für die Patienten aufgezeigt werden [124]. Auch prospektiv randomisierte Studien wiesen keinen signifikanten Vorteil im Vergleich zum unbehandelten Kontrollarm auf [92;189;191]. Lediglich eine Arbeit wies bei Patienten nach Exzision von regionären Lymphknotenmetastasen und der adjuvanten Behandlung mittels Vindesin einen Vorteil im Gesamtüberleben auf [156]. Die daraufhin durchgeführte prospektiv randomisierte Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich rezidivfreies oder Gesamtüberleben. Der Einsatz von systemischen Chemotherapeutika außerhalb kontrollierter Studien gilt daher aktuell als nicht indiziert. Auch lokoregionärer Einsatz von Chemotherapeutika, in Form einer isolierten Extremitätenperfusion, zeigt kein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens [103] und sollte aufgrund der hohen Toxizität nicht eingesetzt werden.

Die Strahlentherapie als Primärbehandlung ist Einzelfällen vorbehalten, und zeigt lediglich bei der Behandlung des Lentigo maligna Melanoms bei z.B. ungünstiger Tumorlokalisation ein funktionell gutes Ergebnis mit Tumorkontrollraten von 90-100% [48]. Bei R1-Resektionen kann die Indikation zur Strahlentherapie gestellt werden, wobei es in der Literatur widersprüchliche Angaben gibt [7;14;25;57]. Bei Lymphknotenmetastasierung und Hochrisikokonstellation ergab die Untersuchung von Ballo et al. Kontrollraten von 74-87% bei adjuvanter Radiatio im Vergleich zu 50-70% bei der alleinig operierten Kontrollgruppe [14]. Fuhrmann et al. hingegen stellte keinen Vorteil bestrahlter Patienten nach Lymphadenektomie heraus [57]. Bei moderaten Einzeldosen ist nicht mit unverträglichen Nebenwirkungen zu rechnen [24], jedoch zeigen höhere Einzeldosen keinen zusätzlichen Benefit [49]. Zwar kann bei Hochrisikokonstellationen (Stadium III) eine günstige Beeinflussung angenommen werden [109], Verbesserung der medianen Überlebenszeiten werden meist nicht erreicht.

Adjuvante Immuntherapien mit *Bacille Calmette Guerin* (BCG) zeigten keinen signifikanten Vorteil für die rezidivfreie Zeit oder die Gesamtüberlebensraten [39;189]. Auch Ansätze mit Iscador® sowie anderer unspezifischer

Immunstimulantien zeigten keine Vorteile im Hinblick auf das Gesamtüberleben [101].

Eine Therapie mit Interferon γ zeigte bei Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren und/oder Lymphknotenmetastasen sogar eine höhere Rezidivrate bei den Behandelten als bei denen des Kontrollarmes [127].

Monotherapien zu Interleukin-2 (IL-2) existieren derzeit nicht. Dummer et al. zeigte bei einer Kombinationstherapie von IL-2 mit IFN α 2b im Zwischenergebnis einen Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben [43], dieser konnte aber bei der Endauswertung nicht aufrechterhalten werden. Es zeigte sich kein signifikanter Vorteil bezüglich rezidivfreier und Gesamtüberlebensrate [77]. Ein Einsatz solcher Adjuvantien sollte ausschließlich in klinischen Studien erfolgen.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit sollte evaluiert werden, ob eine PegIFN α Therapie bezüglich einer konventionellen IFN α Therapie Vorteile bietet. Da die IFN α Therapie zurzeit als einzige adjuvante Therapie gesicherten Benefit für den Risikopatienten bietet (siehe auch Kapitel 5.4), wurden die Patienten im Rahmen des ärztlichen Gespräches über die oben darstellten bisherigen adjuvanten Therapieansätze eingehend informiert.

5.4 Adjuvante Interferon α Therapie

IFN α führt als erste adjuvante Substanz zu einem signifikanten Vorteil für die Behandelten und stellt somit eine Indikation für alle Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko dar. Grundsätzlich ergeben sich zwei Wege zur Behandlung mittels Interferon α in Bezug auf Applikation und Dosierung. Der erste Weg wird in Europa besonders bei jüngeren Patienten im Stadium der Lymphknotenmetastasierung (Stadium III) nach chirurgischer Sanierung angewandt. Kirkwood et al. publizierte in der ECOG 1684 Studie erstmals einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten im Stadium IIB/III durch eine adjuvante Interferon α 2b Therapie [100]. Es handelt sich um eine Hochdosis-Interferon (HDI) Therapie, bei dieser den Patienten zunächst in einer Induktionsphase eine sehr hohe IFN α 2b Dosis von 20 Mio IE/ m² pro Tag/5Tage die Woche intravenös verabreicht wird. Daran schließt sich eine Erhaltungsphase mit 10 Mio IE/m², 3x pro Woche subkutan applizierten IFN α 2b für 11 Monate an. In der ECOG 1684 Studie konnte erstmals eine Signifikanz bei der rezidivfreien

und Gesamtüberlebenszeit nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,9 Jahren gegen einen unbehandelten Kontrollarm festgestellt werden [100]. Nachteilig war die hohe Toxizität dieser Therapieform, die zu Dosisreduktionen bei der Mehrzahl der Patienten führte. 25% der Patienten mussten die Therapie aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen abbrechen [100]. Dennoch führten die Ergebnisse dieser Studie zu einer Zulassung von IFN α 2b 1996 sowohl auf dem amerikanischen als auch nachfolgend 1997 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt für die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms.

Die Nachfolgestudie ECOG 1690 konnte lediglich den signifikanten Vorteil bei der Verlängerung des rezidivfreien Intervalls bestätigen, jedoch blieb eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens aus [98]. Eine Erklärung könnte die häufige IFN α 2b oder Hochdosis-Biochemotherapie sein, die nach Rezidiventstehung bei dem Kontrollarm durchgeführt wurde. Dies zeigt sich in einem überraschend gutem Abschneiden des Kontrollarmes.

In der anschließend eingeleiteten ECOG 1694 Studie wurde ein Arm mit IFN α 2b Therapie mit einer Vakzinierungstherapie gegen ein melanomspezifisches Gangliosid verglichen. Die Ergebnisse zeigten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten im Interferon behandelten Arm hochsignifikant weniger Todesfälle, 52/385 zu 81/389; $p=0.009$, und auch hochsignifikant weniger Rezidive, 98/385 zu 151/389; $p=0.0015$, so dass auf Veranlassung des National Cancer Institutes (NCI) die Ergebnisse vorzeitig offen gelegt wurden [99].

Der Vergleich des Vakzinierungsarmes mit dem Kontrollarm der Studie ECOG 1690 zeigte nahezu identische Werte für rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit, so dass nicht von einer Verschlechterung durch die Vakzinierung ausgegangen werden muss.

Ein zweiter Weg liegt in der niedrig dosierten Interferon (LDI) Therapie. Bei der adjuvanten Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren (Stadium I/II) ohne Lymphknotenmetastasen zeigen drei prospektiv randomisierte Studien mit niedrig dosiertem Interferon eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit [30;66;147]. Grundlegend war allen dreien ein Applikationsschema von 3 x 3 Mio IE / Woche für 6-18 Monate. Lediglich in der Studie von Pehamberger et al. wurde in den ersten drei Wochen das IFN täglich

in oben genannter Dosierung gegeben und anschließend dreimal pro Woche. In der größten Studie mit einer Behandlungsdauer von 18 Monaten wurde zudem ein deutlicher Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens herausgestellt ($p=0,059$) [66].

Es zeigt sich jedoch eine Annäherung des rezidivfreien Überlebens von Behandlungs- zu Kontrollarm nach Beendigung der Behandlung, was sich in der Banana-shaped Kurve ausdrückt. Der Vorteil des Behandlungsarmes unter Therapie ist signifikant, es kommt allerdings häufig relativ zeitnah nach Ende der Interferontherapie zu Rezidiven und somit teilweise zur Aufhebung des Therapieerfolges. Dieses unterstreicht die Notwendigkeit einer komplikationslosen bzw. –armen Langzeittherapie für die Patienten, um Therapieerfolge langfristig zu sichern. Dies ist ein wichtiger Ansatz unserer Untersuchung, da durch die Therapie mit PegIFN α ein Vorteil für die Patienten gerade im Bereich der Nebenwirkungen zu erwarten ist. Tatsächlich zeigte die Therapie mittels PegIFN α deutlich weniger Nebenwirkungen als eine HDI Therapie, aber auch im Vergleich zur LDI Therapie zeigte sich ein Nebenwirkungsprofil, was in Teilen geringer ausgeprägt war, insbesondere bei gastrointestinalen Nebenwirkungen. Trotzdem wird es den laufenden prospektiv randomisierten Studien überlassen sein zu zeigen, dass durch die einmalige Applikation und auch dadurch verminderter Nebenwirkungen eine komplikationslosere Langzeittherapie möglich ist, die für den Patienten langfristig Therapieerfolge ermöglicht bei möglichst geringer bis keiner Beeinflussung des täglichen Lebens.

Zusammenfassend zeigen die beiden IFN α Therapieschemata für die adjuvante Behandlung des malignen Melanoms bei Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren oder Lymphknotenmetastasierung gute Ergebnisse und sollten immer in Betracht gezogen werden. Es laufen weitere Therapieoptimierungsprotokolle, die Applikations- und Dosierungsstandards schaffen sollen.

Jedoch zeigen Meta-Analysen, dass der Unterschied zwischen HDI und LDI Therapie gering und statistisch nicht signifikant ist [195]. Beiden Therapieformen ist ein signifikanter Vorteil bei der rezidivfreien Überlebenszeit gleich. Es zeigt sich ein Trend zu verbesserten Gesamtüberlebenszeiten bei einer Hoch-Dosis Interferon Therapie [195], jedoch ist dies häufig mit so starken Nebenwirkungen

verbunden, dass es für die Patienten kaum tragbar ist und viele Dosisreduktionen und Therapieabbrüche erfolgen [100]. Ein weiteres Problem der LDI ist die Rückläufigkeit der Ergebnisse nach Therapieende. So zeigte Cascinelli et al. zwar eine signifikante Verbesserung der rezidivfreien Überlebenszeit während der dreijährigen Therapie [33], dieser Effekt war aber bei einer Nachbeobachtungszeit von 7,3 Jahren nicht mehr signifikant [32]. Dieses bestätigen auch die Ergebnisse von Grob et al., da sich bei der Nachbeobachtungszeit nach Therapieende teilweise eine Aufhebung des therapeutischen Erfolges herausstellte [66].

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Therapieform, die zum einen Verbesserung sowohl des rezidivfreien- als auch Gesamtüberlebens ermöglicht, ohne die starken Nebenwirkungen einer HDI Therapie zu zeigen. Zum anderen muss ausreichend lange appliziert werden können, um die Therapieergebnisse nicht nur vorübergehend zu erreichen wie bei LDI. Es muss ein Benefit für den Patienten für längere Zeit gewährleistet sein in einem Therapieschema, welches mit dem alltäglichen Leben vereinbar ist. Eine Lösung könnten pegylierte Interferone sein, die schon bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C sehr gute Ergebnisse zeigten. Die nur noch einmalige Applikation pro Woche stellt eine Verbesserung für die Patienten auch in Hinblick auf die Nebenwirkungen dar.

Die vorliegende Arbeit diene zur Erfassung des Nebenwirkungsspektrums der adjuvanten Therapie mittels pegyliertem Interferons. Es werden keine Daten zum rezidivfreien und Gesamtüberleben erhoben. Um Überlebenskurven angeben zu können, werden multizentrische randomisierte Therapie-Optimierungs-Protokolle notwendig sein, was allerdings nicht die Aufgabe dieser Auswertung war. Eine weitere Überlegung wäre die Mituntersuchung eines Surrogatparameter, der für die Ansprechraten einer Interferon-Therapie steht, denn das Darstellen zirkulierender Interferone mittels Immunoassay ist technisch schwierig [142]. Dies könnte durch die Bestimmung der Mx-Proteine (Mx) erreicht werden, welche spezifisch durch Interferon-Typ1 ausgelöst werden und antivirale Eigenschaften besitzen. Die 78 kD schweren zytoplasmatischen Enzyme werden nach IFN Stimulation von menschlichen Leukozyten produziert [142]. Der intrazellulären Aktivierung des Interferonsystems kann die Mx-Induktion als Surrogatmarker dienen [88]. Zwar ist die Mx-Induktion im Blut IFN-dosisabhängig [4], es existieren

aber erhebliche interpersonelle Schwankungen. So kann durch eine zusätzliche Evaluierung der Mx-Proteine eine Korrelation zu Nebenwirkungen und Wirksamkeit der Therapie eruiert werden.

5.5 Rationale für pegylierte Interferone

Der Prozess der Pegylierung wurde bereits in den 70er Jahren von Davis et al. entwickelt [40]. Seit dem werden verschiedenste Pharmazeutika durch diesen Prozess in ihrer Pharmakodynamik und –kinetik verändert, wie z.B. Peg-Interleukin 2 und pegylierte Interferone (PegIFN α 2a und PegIFN α 2b) [2;56]. PegIFN α 2a zeigt eine 40kD schwere verzweigte Kette, wohingegen PegIFN α 2b durch Anheftung einer linearen 12kD schweren Kette entsteht [154].

PegIFN ist für die Therapie der chronischen Hepatitis C seit 2002 zugelassen. So haben pegylierte Interferone die konventionellen Therapieschemata mit nicht-pegyliertem Interferon für den HCV-Genotyp 1 bereits als Standard abgelöst [54]. Die Ansprechraten beim HCV-Genotyp 2 und 3 liegen bei 80% [55;119] und zeigen damit ebenfalls die sehr guten Therapieergebnisse der pegylierten Interferone auf. Die einmalige Applikation pro Woche zeigt sich effektiver als die konventionelle dreimalige Wochengabe bei den herkömmlichen Interferonen [201]. Die Auswertung von Heathcote et al. bestätigen die verbesserte Wirkung des PegIFN α 2a in der Behandlung der chronischen Hepatitis C und Zirrhose [80]. Die Compliance der Patienten und frühzeitige Behandlung der Nebenwirkungen stellen neben einer engen Anbindung den Schlüssel zum Erfolg dieser Therapie dar [38].

Auch in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms (RCC) zeigten pegylierte Interferone gute Ergebnisse. Selbst bei Dosierungen von 450 μ g wurden die Nebenwirkungen als mild bis moderat angegeben [132;133].

Eine Verbesserung der Prognose durch PegIFN α zeigte sich auch bei der Behandlung der CML. Bei einer Studie von Talpaz et al. wurden unterschiedliche Dosierungen von 270 bis 540 μ g pro Woche angewandt [181]. Eine große randomisierte Multicenter Studie verglich pegyliertes mit nicht-pegyliertem IFN α 2a. Bei Dosierungen von 450 μ g/Woche, welche auf 180 μ g/Woche angeglichen werden konnten, zeigte sich eine höhere Effektivität der pegylierten

Interferone gegenüber den Standardinterferonen bei ähnlichen Nebenwirkungen [114].

Bei der Verabreichung des Standard-IFN α kommt es bei der dreimaligen Applikation/ Woche zu teilweise nicht messbaren Blutkonzentrationen [107]. Dies kann für schlechtere Ansprechraten verantwortlich sein. Ein weiteres Problem bei der dreimaligen Verabreichung sind die entstehenden Peaks im Serum, welche maßgeblich das Auftreten der Nebenwirkungen beeinflussen [203]. Dies stellt durch die ständigen Wiederholungen bei der Langzeittherapie eine enorme Belastung für den Patienten dar [153]. Die einmalige Applikation bietet dahingegen Vorteile, dass durch die Pegylierung lang anhaltende Plasmaspiegel und verminderte Peaks erreicht werden [154]. Durch die Verwendung von PegIFN erreicht man eine verlangsamte Elimination mit verlängerten Halbwertszeiten bis Faktor 16, wobei PegIFN α 2a ein etwas verändertes Profil im Vergleich zu PegIFN α 2b aufweist.

Die Werte des PegIFN α 2b sind dem konventionellen IFN α 2b ähnlicher, da es im Gegensatz zum PegIFN α 2a einen kürzeren Peg-Rest aufweist [63]; dies spiegelt sich auch in der Verteilung wieder. Das größere PegIFN α 2a findet sich hauptsächlich intravaskulär und kann somit unabhängig des Körpergewichtes in bestimmten fixen Dosierungen verabreicht werden [154]. PegIFN α 2a zeigt signifikant bessere Ergebnisse bei der Behandlung der HCV-Infektion. Die ausgesprochen hohe virale Ansprechraten unterstreicht die Rationale für die Pegylierung der Interferone. Langfristig soll gezeigt werden, dass die Behandlung des malignen Melanoms mittels PegIFN α 2a einerseits die Effektivität steigert, andererseits die Toxizität senkt, wobei das Hauptaugenmerk auf dem Auftreten und die Schwere entstehender Nebenwirkungen liegen muss.

5.6 Nebenwirkungsspektrum bei der Hepatitis Therapie mit Interferon α

Bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C gilt die Kombinationstherapie mit PegIFN α und Ribavirin über 48 Wochen bei den Genotypen 1 und 4 als Standard. Bei einer Dosierung von 180 μ g/Woche PegIFN α 2a, identisch mit unserer angestrebten Dosierung, werden Ansprechraten von 42 bis 48% erreicht [69]. Bei

den Genotypen 2 und 3 ist eine Therapiedauer von 24 Wochen ausreichend. Ferner ist eine Reduktion der Dosis des Ribavirins möglich, allerdings nur bei der Kombination mit PegIFN α 2a.

Ribavirin zeigt als häufige Nebenwirkungen hämolytische Anämie, Reizhusten, Müdigkeit, Juckreiz und kindliche Missbildungen. IFN-assoziierte Nebenwirkungen wie grippe-ähnliche Symptomatik, Blutbildveränderungen mit Neutropenie und Thrombopenie treten häufig auf [117].

Pegylierte Interferone wurden in mehreren internationalen großen Studien mit konventionellen IFN verglichen. Alle zeigten eine deutliche Dominanz des PegIFN. Die Verbesserung entsprach einer Verdopplung der Wirksamkeit gegenüber dem herkömmlichen IFN, somit ist eine Monotherapie mit PegIFN gleich wirksam wie eine Kombinationstherapie aus IFN und Ribavirin [55;80]. In einer Dosisfindungsstudie zeigte PegIFN α 2a in einer Dosierung von 180 μ g/Woche das beste Effizienz-Nebenwirkungsprofil [155]. Nach Wedemeyer et al. zeigt eine IFN α Therapie erhebliche Nebenwirkungen, welche auch bei der Therapie mit pegyliertem IFN auftreten [193]. Jedoch zeigt sich nach Hügler et al. durch die kürzere Therapiedauer eine Verminderung der schweren Nebenwirkungen und nebenwirkungsbedingten Abbrüche [85].

Das Nebenwirkungsspektrum war in den internationalen Studien vergleichbar mit demjenigen konventioneller Interferone [113;201], lediglich lokale Phänomene wie Juckreiz und Rötung der Einstichstelle traten häufiger auf [193]. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind psychiatrischer Natur, so sind zahlreiche Fälle von Suizidversuchen unter IFN Therapie beschrieben worden [89]. Nach Zeusem et al. ist die Zahl der auftretenden Depressionen jedoch vergleichbar der Behandlung mit konventionellem IFN [200].

Das Auftreten von neuro-psychischen Nebenwirkungen ist in unserer Untersuchung generell als gering einzustufen. Es kamen nur bei 8,9% der Behandelten solch geartete Nebenwirkungen vor, die überwiegend als mild bis moderat zu beurteilen waren, obwohl bei einem Patienten die Therapie aufgrund von Depressionen abgesetzt werden musste. Extreme Fälle mit Suizidgedanken oder Suizidversuchen traten nicht auf.

Formann et al. beschreibt als erster plötzlichen Hörverlust bei sechs Patienten unter Kombinationstherapie mit PegIFN und Ribavirin, welches bei der

Behandlung mit herkömmlichem IFN bereits beschrieben wurde. Die Zahlen beschränken sich auf 1%, jedoch zeigte sich keine volle Remission nach Absetzen der Therapie [53]. Keiner der von uns behandelten Patienten klagte über ein Problem des auditiven Komplexes.

Lee et al. stellten bei einem Vergleich zwischen einer Kombinationstherapie von PegIFN/Ribavirin und IFN/Ribavirin bei chinesischen Patienten einen Unterschied zur Behandlung bei Kaukasiern heraus. Es zeigte sich, dass im Gegensatz zur Behandlung kaukasischer Patienten zwar ebenfalls bessere Ansprechraten zu beobachten waren, das Auftreten von Nebenwirkungen allerdings in dem mit PegIFN behandelten Arm signifikant höher war. Es zeigte sich eine höhere Rate von Abbrüchen, Dosisreduktionen, Fieber, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Erythem der Einstichstelle, Leukopenie und Thrombopenie [110].

Auch bei der Anwendung von PegIFN/Ribavirin im Vergleich zu IFN/Ribavirin bei Patienten nach Lebertransplantation zeigten sich Unterschiede. Bei 92% der PegIFN Behandelten musste eine Dosisreduktion erfolgen oder die Therapie abgebrochen werden, im Gegensatz zu 50% im anderen Arm. Der Unterschied entstand hauptsächlich durch das Auftreten von Anämie oder Leukozytopenie, welche bei 75% der PegIFN Behandelten auftrat. Der bessere antivirale Effekt scheint bei lebertransplantierten Patienten durch die schlechte Verträglichkeit limitiert ausgenutzt werden zu können [186].

Generell sind pegylierte Interferone gut verträglich und weisen ein den Standardinterferonen analoges Nebenwirkungsspektrum auf. Patienten sollten unter Therapie regelmäßig klinisch untersucht werden. Information, Motivation und ggf. Behandlung der Nebenwirkungen sind wesentliche Aspekte bei der Therapie [200].

Nach Rockstroh et al. zeigen sich gleiche, wenn nicht sogar geringere Nebenwirkungen bei verbesserten virologischen Ansprechraten. Die günstigen Auswirkungen des PegIFN auf die Compliance und der damit verbundene verbesserte Anwendungskomfort für den Patienten weisen klare Vorteile auf und konnten in Ansätzen bereits als Verbesserung der Lebensqualität unter IFN Therapie aufgezeigt werden [160]. Mehrere Studien zeigten eine signifikant geringere Einschränkung der Lebensqualität bei einer Monotherapie mit PegIFN α 2a im Gegensatz zur konventionellen IFN Monotherapie oder

IFN/Ribavirin Kombinationstherapie. Lediglich die schlechtere Steuerbarkeit durch Verlängerung der Halbwertszeit kann bei manchen Patienten zu Problemen führen.

Zusammenfassend zeigt PegIFN α 2a und Ribavirin in der Hepatitis Therapie relativ häufig allgemeine Symptome wie Müdigkeit (49%) und Fieber (39%). Vergleicht man diese Daten mit dem von uns ermittelten Grippe-Komplex, der diese NW beinhaltet, traten bei unserer Behandlung solche NW seltener auf mit 32,6% der Behandelten. Auffällig ist der Unterschied bei gastrointestinalen Beschwerden, die mit bis zu 28% Übelkeit, 14% Diarrhö und 7% Erbrechen angegeben werden. Insgesamt liegt die Zahl der aufgetretenen gastrointestinalen Beschwerden in unserer Arbeit bei 5,6%. Haarausfall bei der Hepatitis Therapie mit bis zu 24% angegeben, trat in unserem Kollektiv nur bei 1,7% auf. Generell scheinen die Nebenwirkungen geringer ausgeprägt zu sein als bei einer Hepatitis Therapie mit der Kombination PegIFN α 2a und Ribavirin.

5.7 Nebenwirkungsspektrum der adjuvanten Melanom Therapie bei verschiedenen Interferon α Schemata im Vergleich zu dem hier untersuchten Patientenkollektiv

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 α - Therapie. Allerdings sind die Nebenwirkungen beträchtlich. In der i.v. Phase der Therapie wurden bei ca. 50% Dosisreduktionen oder Pausen veranlasst, im Rahmen der s.c. Erhaltungstherapie bei 48%. In unserem Kollektiv wurden bei 44% der Behandelten Dosisreduktionen oder Therapiepausen veranlasst, wobei Therapiepausen bei 20% der Patienten notwendig waren und bei 36% eine Dosisreduktion erfolgte. Einige Patienten haben die Therapie nach der Therapiepause mit reduzierter Dosierung wieder aufgenommen. Am häufigsten wurden unter HDI Therapie grippale Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost

und Fatigue-Syndrom beobachtet, aber auch hämatologische und neurologische Veränderungen. Gerade konstitutionelle und neurologische Toxizitäten führten gelegentlich aufgrund ihrer Persistenz zum Therapieabbruch [99;100]. Bei zwei Patienten trat innerhalb der ersten drei Monate der Tod durch Leberversagen ein. Zwei Drittel der nach dem „Kirkwood - Schema“ behandelten Patienten litten unter schweren Nebenwirkungen WHO Grad 3 - 4, die meisten Patienten zeigten innerhalb der Therapie konstitutionelle oder neuropsychiatrische Symptome und/oder Veränderungen der Laborparameter aufgrund von Myelosuppression oder Hepatoxizität. Insgesamt konnten nur 59% der Patienten 80% der geplanten Dosis verabreicht werden [100]. Hierbei ist wichtig anzumerken, dass Fluck et al. kürzlich zeigen konnte, dass Patienten mit einer $\geq 90\%$ igen kumulativen Soll-Dosis bei der HDI Therapie eine zumindest zum Teil signifikante verbesserte ereignisfreie- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit gegenüber Patienten, die nur eine geringere Dosis erreichten, besitzen [51].

Auch bei unseren Patienten traten bei den subjektiven Nebenwirkungen am häufigsten grippale Veränderungen auf (32,6%), jedoch standen die Laborveränderungen bei SGOT/SGPT und Leukozyten mit jeweils fast 50% im Vordergrund. Deutlich unterschiedlich zu Patienten, die mittels HDI Therapie behandelt wurden, traten Grad III und IV Toxizitäten nur zu ca. 10% im Gegensatz zu 66% bei der HDI auf. Auch war kein nebenwirkungsbedingter Todesfall zu beklagen wie bei der ECOG 1684 Studie mit zwei Patienten, die aufgrund von Leberversagen verstarben.

Kirkwood et al. stellt heraus, dass die Schwere und Inzidenz der auftretenden Nebenwirkungen stark dosisabhängig sind. Im Gegensatz zu Niedrigdosis-Schemata treten bei HDI zu 66% Grad 3 Toxizitäten und zu 14% Grad 4 Toxizitäten auf [97]. Bei bis zu 50% der Patienten können schwere Nebenwirkungen in Form von Fieber, Myalgie, Übelkeit und Fatigue-Syndrom auftreten. Myelosuppression ist bei 26% - 60% der Patienten so ausgeprägt, dass Dosismodifikationen notwendig sind und 15% - 30% litten an schwerer Lebertoxizität. Die häufigste generelle Hautreaktion ist die Alopezie, aber auch die Exazerbation einer Psoriasis ist möglich [37]. Neutropenie tritt zu 92% auf und ist bei 26% der Patienten mit Grad 3 bzw. 4 vorgekommen. Im Gegensatz zu grippe-

ähnlichen Nebenwirkungen, die zwar häufig auftreten aber selten die Therapie beeinträchtigen, ist das Fatigue-Syndrom mit 94% eine der häufigsten NW, aber auch mit 48% Grad 3 oder 4 Fällen eine sehr schwere [97].

Suckow et al. berichtet über die Erfahrungen mit der Hochdosistherapie nach Kirkwood bei 22 Patienten mit Hochrisikomelanomen. Bei 18% der Patienten musste die Therapie schon in der i.v. Phase wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Eine Dosisreduktion erfolgte in der i.v. Phase bei 50% der Patienten, in der s.c. Phase bei 22%.

Im Einzelnen zeigten 70% der Patienten während der i.v. Phase Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Appetitlosigkeit. Es kam zu 4 Therapieabbrüchen (22%), wobei in zwei Fällen gastrointestinale Probleme und starke Kopfschmerzen im Vordergrund standen, in einem Fall eine orthostatische Dysregulation bis hin zum Kreislaufkollaps und im letzten Fall eine starke Erhöhung der Muskelenzyme ursächlich waren. Die Dosisreduktion erfolgte in der i.v. Phase bei 4 Patienten aufgrund einer Granulozytopenie und in einem Fall wegen Erhöhung der Muskelenzyme, in der s.c. Phase bei 4 Patienten wegen subjektiver NW, 3 Patienten zeigten erhöhte Leberwerte und einer Erhöhung der Muskelenzyme. Zwar musste in der s.c. Phase kein Patient die Therapie abbrechen, jedoch klagten alle Patienten über Müdigkeit und Schwächegefühl und 50% gaben zusätzlich gastrointestinale Beschwerden an. 90% verloren an Gewicht (bis zu 10 kg), 10 Patienten erlitten Haarausfall und 4 Patienten gaben Depression, Antriebslosigkeit oder Mutlosigkeit an. Es gab eine Meldung über ein unerwünschtes Ereignis wegen des Auftretens eines metabolischen Syndroms. Abschließend zeigen sich besonders laborchemische Veränderungen in der i.v. Phase, wohingegen die s.c. Phase eher von subjektiven Nebenwirkungen dominiert wird [178]. In unserem Kollektiv mussten zwar mehr Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen, insgesamt ist die Zahl der aufgetretenen Nebenwirkungen jedoch deutlich geringer. Eine Erklärung dafür könnte der im Vergleich zu innerhalb von z.B. Therapie-Optimierungs-Protokollen geführten Patienten relativ seltene direkte Patientenkontakt in der vorliegenden Arbeit sein. Diesem Phänomen des relativ zu frühen Therapieabbruchens bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungsausprägungen sind inzwischen die meisten Therapie-Optimierungs-Protokolle in Form von gerade in der Initialphase

besonders häufigen direkten Patientenkontakten mit dem jeweiligen koordinierenden Studienzentrum gerecht geworden. Ähnliche Erfahrungen machte auch Kirkwood et al., der in der Folgestudie ECOG 1694 eine deutlich reduzierte Abbrecher-Rate bei praktisch identischem Hochdosis Interferon Schema berichtet [99]. Auch er führt dies u.a. auf eine verbesserte Patientenführung, sowie höhere Erfahrung in dem Umgang mit Hochdosis Interferon Schemata zurück.

Auch an unserem Patientenkollektiv könnte nicht zeitgerechte Patientenführung, z.B. in Form von Patientenaufklärung und Einordnung von Nebenwirkungen während der laufenden Therapie eine Erklärung für die Tatsache sein, dass 2 Patienten bereits wegen subjektiven NW Grad 1 bzw. 2 abgebrochen haben. Ein Patient brach aufgrund von Depressionen Grad 2 und ein Patient aufgrund von Laborveränderungen der Leberenzyme und Leukozyten jeweils Grad 2 in Kombination mit subjektivem Missempfinden die Therapie ab. Nur bei 3 Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Grad 3 Toxizität abgebrochen (12%); im Detail wegen Erhöhung der Leberenzyme der Leukozyten und erheblicher Dyspnoe. Bei einem Patient (4%) erfolgte der Therapieabbruch aufgrund einer Grad 4 Toxizität der Leberenzyme. Somit zeigt sich eine Abbruchquote aufgrund von Grad 3/4 Toxizitäten von 16%, insgesamt liegt die Abbruchquote allerdings bei 32%. Insbesondere im Vergleich der gesamten Nebenwirkungen bei HDI zeigt sich bei unserem Kollektiv ein deutlicher Trend zu einem Vorteil der PegIFN Therapie. In der s.c. Phase der HDI klagten alle Patienten über Müdigkeit und Schwäche und 50% gaben gastrointestinale Beschwerden an. Im Vergleich zeigen unsere Patienten grippe-ähnliche Symptome nur bei 32,6% und gastrointestinale nur zu 5,6%. 10 Patienten von Suckow et al. erlitten Haarausfall, was bei uns bei vergleichbarem Gesamtkollektiv nur bei 2 Patienten auftrat.

Pehamberger et al. führte an 154 Patienten eine LDI Therapie durch. Generell zeigten sich die Nebenwirkungen als mild bis moderat. Am häufigsten zeigt sich Leukopenie, Kopfschmerz, Übelkeit, Schwäche, Fieber und milde Depression. Bei 8 Patienten musste eine Dosisreduktion erfolgen für eine mediane Zeit von 14 Tagen. 12 Patienten hatten eine Therapiepause mit einer medianen Dauer von 11 Tagen. Bei 5 Patienten kam es zum Therapieabbruch aufgrund von

Nebenwirkungen wie z.B. persistierender Leukopenie oder Thrombopenie. Hauptsächlich beschränkten sich die Nebenwirkungen auf Toxizitätsgrad 1 und 2, grippe- ähnliche Nebenwirkungen überwogen [147].

Auch in unserem Kollektiv zeigen sich generell die NW als mild bis moderat. Neben Leukopenie und grippalen Symptomen wie bei Pehamberger et al. zeigt sich zusätzlich relativ häufig eine Erhöhung der Leberenzyme (49,8%), jedoch meistens Grad 1 und 2 Toxizitäten (45,3%). Die Zahl der nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche ist allerdings höher als bei Pehamberger et al.

Bei Cascinelli et al. zeigte sich bei einer LDI Therapie von 225 Patienten ebenfalls ein sehr mildes Nebenwirkungsprofil. Trotzdem zeigten 72% der Behandelten Grad 1 Toxizitäten und 24% Grad 2 Toxizitäten. Nur 4% der Patienten wiesen keinerlei Nebenwirkungen auf, allerdings gab es keinen Fall von Grad 3 oder 4 Toxizitäten. Hauptsächlich trat Fieber und Unwohlsein auf, meist aber nur von kurzer Dauer. Kein Patient musste aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie beenden und zu 97% verschwanden die aufgetretenen Nebenwirkungen innerhalb der ersten 4 Monate [32]. Eine quality-of-life Studie bestätigt die Ergebnisse, dass eine LDI Therapie die Lebensqualität der Patienten nicht verschlechtert und keine Einbußen bei den täglichen Aktivitäten entstehen [31]. Das Nebenwirkungsprofil bei Cascinelli et al. zeigt sich generell etwas milder als in unserem Patientenkollektiv, gerade da kein Patient aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abbrechen musste. Bei den aufgetretenen subjektiven Nebenwirkungen stehen ähnlich der vorliegenden Arbeit grippe- ähnliche NW im Vordergrund. Lediglich Unwohlsein, was bei Cascinelli et al. zu den häufigsten NW zählt, tritt in unserem Kollektiv nur zu 5,6% auf. Allerdings bleibt anzumerken, dass kein signifikanter Vorteil in rezidivfreier- und Gesamtüberlebenszeit bei Cascinelli et al. herausgestellt werden konnte [32].

Grob et al. behandelte 248 Patienten im Rahmen einer Studie mit IFN α 2a im Sinne einer LDI Therapie. Bei 94% der Patienten trat mindestens eine Nebenwirkung während der Therapie auf, 10% erlitten Grad 3 oder 4 Toxizitäten. 35 Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Zwar brachen die meisten nach Grad 1 bzw. 2 Toxizitäten ab, allerdings entwickelten drei Patienten

Grad 4 Toxizität, einer wegen Depression und zwei wegen erhöhten Leberenzymen. Weitere 8 Patienten zeigten Grad 3 Toxizität [66].

Ähnlich wie bei Grob et al. zeigten alle von uns Behandelten innerhalb der Therapie mindestens einmal eine Nebenwirkung. Die Zahl der Grad 3 und 4 Toxizitäten ist mit 10% in beiden Arbeiten fast identisch. Bei Grob et al. kam es bei 14% zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu 32% in unserem Kollektiv.

Es zeigten sich in der Literatur auch einige seltene schwerwiegende Nebenwirkungen. Im Bereich der psychischen Nebenwirkungen ist ein Suizidversuch mit 5-6% der Fälle angegeben [166], häufig in Verbindung mit Symptomen einer organischen Wesensveränderung [89;167], charakterisiert durch Denkstörungen, Verwirrheitszuständen und Affektverflachung bis hin zur Affektstarre.

Es werden epileptische Anfälle und Polyneuropathien beschrieben, aber auch Fälle von unspezifischen Bewusstseinsstörungen und kognitiven Störungen bei Merkfähigkeit, Langzeitgedächtnis und Auffassungsgabe [165]. Irreversible Schädigungen im ZNS wurden nur sehr selten und dann meist nach intrathekaler und hochdosierter Gabe beobachtet [31;90;126;151]. Generell stellen psychische Nebenwirkungen mit 30 – 50% depressive Syndrome bei den Behandelten einen der häufigsten Abbruchgründe dar [169]. Mit 8,9% auftretenden neuropsychischen NW, ausschließlich Grad 1 und 2, sind in unserem Kollektiv psychische Nebenwirkungen eher als gering einzustufen.

Im ophthalmologischen Bereich zählen Cotton-Wool-Flecken und retinale Blutungen besonders am hinteren Pol im Bereich der Papille zu den typischen Veränderungen [91]. Die Häufigkeit einer Retinopathie steigt mit der Interferondosierung [79]. Selten wurden Glaskörperblutungen, subkonjunktivale Blutungen oder auch beidseitige Okulomotoriuspareesen beschrieben [15;78;137]. Eine Fallbeschreibung zeigt eine beidseitige Mikroangiopathie mit multiplen Cotton-Wool-Flecken, Gesichtsfelddefekten und einseitiger Visusminderung, welches aber nach Absetzen der Therapie vollständig reversibel war [137].

Schwerwiegende Nebenwirkungen im neuro-psychischem oder ophthalmologischem Bereich wie in der Literatur beschrieben wurden bei unseren Patienten nicht beobachtet.

Zusammenfassend zeigt unsere Untersuchung objektiv milde bis moderate Ergebnisse. Grad 3 Toxizität trat nur bei den Leberwerten, Leukozyten und Thrombozyten auf, mit Werten von 3,9%, 1,1% und 4,4%. Grad 4 Toxizität trat lediglich zu 0,6% und ausschließlich bei den Leberwerten auf. Auch grippe-ähnliche Symptome traten nur bei gut einem Drittel der Patienten auf, gastrointestinale NW nur bei 5,6%. Dies ist deutlich unter den Ergebnissen der HDI, aber auch teilweise der LDI Therapie [32;97]. Schwerwiegende Komplikationen traten, mit Ausnahme der Grad 4 Toxizität, nicht auf während der Therapie. Trotz des objektiv guten Nebenwirkungsprofils wurde bei 32% der Patienten die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochen. Dies ist durch das weitmaschige Recall System mit lediglich dreimonatigen Nachuntersuchungen zu erklären. Eine häufigere Nachuntersuchung mit engmaschiger Kontrolle und Motivation und strikte Bindung des Patienten an das Behandlungskonzept sollte die Therapie noch weiter optimieren.

5.8 Wertung und Ausblick

In der adjuvanten Melanomtherapie variieren die Dosis, die Dauer und der Injektionsort des Interferons. Eine subkutane IFN α - Therapie mit einer Frequenz von 3 x/ Woche wird vorrangig eingesetzt. Diese Dosierung hat breite Akzeptanz gefunden, jedoch zeigen die Ergebnisse nur eine Verbesserung der rezidivfreien Zeit und nicht des Gesamtüberlebens. Ansonsten variieren die Dosierungen bis zu 20 Mio IE IFN α /m². Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte bisher nur mit einer Dosierung von 10 - 20 Mio I.E. IFN α /m² („Kirkwood-Schema“, ECOG 1684) nachgewiesen werden. Bei ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil und zumeist notwendiger Dosisreduktion kann daher dieses Schema auch noch nicht zu einem gesicherten Standard erhoben werden.

Die bisherigen Studien zur Hochdosis Interferon Therapie lassen vermuten, dass die i.v. Phase der wirksamere Teil der kombinierten i.v./s.c. IFN α Therapie ist. Deswegen ist ein Ansatz von Mohr et al. im Rahmen einer Studie eine

intermittierende, hochdosierte i.v. Gabe mit einer konventionellen HDI Therapie zu vergleichen. Bei der intermittierenden Gabe werden 3 x in Folge für jeweils 4 Wochen, 5 Tage pro Woche, 20 Mio. I.E. IFN α 2b/m² verabreicht. Zwischen den drei Zyklen liegt jeweils eine 12 wöchige Therapiepause. Es soll evaluiert werden, ob diese Verdreifachung der i.v. verabreichten IFN Dosis bezüglich des fernmetastasenfreien Zeitintervalls, aber auch des Gesamtüberlebens überlegen ist. Sekundär soll die Schwere der Nebenwirkungen und die Beeinflussung des täglichen Lebens in Form von Lebensqualität, Krankenhausaufenthalte und Krankschreibungen herausgearbeitet werden. Es bleibt abzuwarten, ob diese interdisziplinäre multizentrische Studie neue Erkenntnisse bezüglich des Benefit einer hochdosierten IFN Therapie bringt [131].

Ein weiterer Ansatz stellt Enk et al. mit einer intermittierenden intermediären s.c. Gabe von IFN α 2a vor. Ursächlich ist die Tatsache, dass alle Studien unter Therapie einen Vorteil für den IFN behandelten Arm herausstellen, dieser jedoch nach Beendigung der Therapie teilweise aufgehoben wird [66;100;147]. Als Konsequenz erscheint eine langfristige IFN Gabe in nicht hochtoxischer Dosis logisch. Eine bereits existierende Variante ist eine s.c. Gabe von IFN α (3 x 9 Mio. I.E./Woche) über einen Zeitraum von 5 Jahren, wobei die Dosis sukzessive gekürzt wird bis 3 x 3 Mio. I.E. pro Woche im letzten Jahr. Solche bereits durchgeführten Behandlungen zeigten jedoch eine starke chronische Belastung der Patienten durch die subjektiven Nebenwirkungen mit stetigem Müdigkeitsgefühl und häufig dauerhafter Arbeitsunfähigkeit. Ähnlich dem Protokoll von Mohr et al. vergleicht Enk et al. in seiner Studie die intermittierende Verabreichung von IFN α . Dabei soll in Woche 1-4 5 x 9 Mio. I.E. IFN α 2a verabreicht werden, mit anschließender 4 wöchiger Therapiepause. Daran schließt sich ein erneuter Zyklus mit Wiederholung der Woche 1-4 und anschließender Pause an. Dieser alternierende Rhythmus soll über die gesamte Behandlungszeit von 5 Jahren aufrechterhalten werden. Es soll herausgestellt werden, ob die intermittierende Gabe gegenüber der kontinuierlichen Gabe mit sukzessiver Dosisreduktion in Bezug auf das progressionsfreie Überleben Vorteile bietet. Als Nebenziele soll das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit der Therapien verglichen werden [47].

Die ADO will in einer randomisierten multizentrischen Studie die Effektivität und Verträglichkeit einer konventionellen LDI Therapie mit einer PegIFN Therapie vergleichen. PegIFN zeigt bereits in der Behandlung der Hepatitis C, aber auch bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms und der CML gute Ergebnisse. Verglichen wird ein Behandlungsarm mit IFN α 2a 3 Mio. I.E. 3x/Woche für 2 Jahre, mit einem Arm PegIFN α 2a 180 μ g s.c. 1x/Woche für 2 Jahre. Es soll gezeigt werden, dass der Anteil an aktivem IFN bei dem PegIFN höher ist und gleichzeitig die Toxizität geringer. Verglichen wird rezidivfreie- und Gesamtüberlebenszeit, Toxizität und Lebensqualität. Eingeschlossen werden Patienten mit AJCC Stadien von IIA bis IIIB [62].

Es zeigen sich vielfältige Ansätze in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms. Durch vereinzelte widersprechende Ergebnisse kann jedoch auch heute noch kein klares Konzept für eine "Standard" - IFN α Therapie gegeben werden. Besonders die bei einer hochdosierten IFN α Therapie auftretenden Nebenwirkungen beeinflussen den rückhaltlosen Einsatz. In der vorliegenden Arbeit sollte gezeigt werden, dass durch den Einsatz neuer Verfahren, wie die pegylierten Interferone, eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten langfristig erreicht werden kann. Sowohl die nur einmal pro Woche benötigte Applikation als auch das geringe Auftreten von Grad 3/4 Toxizitäten stellen ein Benefit für den Patienten. Eine Verbesserung des Therapieprotokolls durch häufigere Nachuntersuchungen und damit bessere Führung und Motivation des Patienten sollte die Therapieabbrüche aufgrund subjektiver Nebenwirkungen deutlich reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Abi-Nassif,S., Mark,E.J., Fogel,R.B. & Hallisey,R.K., Jr. (2003) Pegylated interferon and ribavirin-induced interstitial pneumonitis with ARDS *Chest* **124**, 406-410.
2. Abuchowski,A., Van Es,T., Palczuk,N.C. & Davis,F.F. (1977) Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol *J. Biol. Chem.* **252**, 3578-3581.
3. Al Hasso,S. (2002) Interferons: An Overview *U. S. Pharmacist* **26:06**.
4. al Masri,A.N., Werfel,T., Jakschies,D. & von Wussow,P. (1997) Intracellular staining of Mx proteins in cells from peripheral blood, bone marrow and skin *Mol. Pathol.* **50**, 9-14.
5. ALLEN,A.C. & SPITZ,S. (1953) Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis *Cancer* **6**, 1-45.
6. Allen,P.J. & Coit,D.G. (2002) The surgical management of metastatic melanoma *Ann. Surg. Oncol.* **9**, 762-770.
7. Ang,K.K. et al. (1994) Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **30**, 795-798.
8. Armstrong,B.K. & Kricke,A. (1995) Skin cancer *Dermatol. Clin.* **13**, 583-594.
9. Bachter,D. (2001) [Surgical therapy of malignant melanoma of the skin] *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **90**, 307-313.
10. Baker,D.E. (2001) Pegylated interferons *Rev. Gastroenterol. Disord.* **1**, 87-99.
11. Balch,C.M. et al. (2001) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma *J. Clin. Oncol.* **19**, 3635-3648.
12. Balch,C.M. et al. (2001) Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system *J. Clin. Oncol.* **19**, 3622-3634.
13. Balkwill,F.R. (1989) Interferons *Lancet* **1**, 1060-1063.
14. Ballo,M.T. et al. (2002) Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52**, 964-972.
15. Bauherz,G., Soeur,M. & Lustman,F. (1990) Oculomotor nerve paralysis induced by alpha II-interferon *Acta Neurol. Belg.* **90**, 111-114.

16. Belardelli,F., Ferrantini,M., Proietti,E. & Kirkwood,J.M. (2002) Interferon-alpha in tumor immunity and immunotherapy *Cytokine Growth Factor Rev.* **13**, 119-134.
17. Blum,A. & Volkenandt,M. (2002) [Skin cancer] *Dtsch. Med. Wochenschr.* **127**, 1679-1681.
18. Boni,R. & Burg,G. (1999) [The atypical nevus: a risk situation?] *Schweiz. Med. Wochenschr.* **129**, 825-832.
19. Brenner,S. & Tamir,E. (2002) Early detection of melanoma: the best strategy for a favorable prognosis *Clin. Dermatol.* **20**, 203-211.
20. Breslow,A. (1970) Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma *Ann. Surg.* **172**, 902-908.
21. Bruchelt,G. et al. (1990) [The role of interferons in neuroblastoma. 1: Antiproliferative effects] *Klin. Padiatr.* **202**, 202-205.
22. Bruno,R. et al. (2004) Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study *Antivir. Ther.* **9**, 491-497.
23. Bukowski,R.M., Tendler,C., Cutler,D., Rose,E., Laughlin,M.M. & Statkevich,P. (2002) Treating cancer with PEG Intron: pharmacokinetic profile and dosing guidelines for an improved interferon-alpha-2b formulation *Cancer* **95**, 389-396.
24. Burmeister,B.H. et al. (2002) Radiation therapy following nodal surgery for melanoma: an analysis of late toxicity *ANZ. J. Surg.* **72**, 344-348.
25. Burmeister,B.H. et al. (1995) Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma *World J. Surg.* **19**, 369-371.
26. Buttner,P. et al. (1995) Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification *Cancer* **75**, 2499-2506.
27. Buzaid,A.C. et al. (1997) Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system *J Clin. Oncol.* **15**, 1039-1051.
28. Caliceti,P. (2004) Pharmacokinetics of pegylated interferons: what is misleading? *Dig. Liver Dis.* **36 Suppl 3**, S334-S339.
29. Callery,C. et al. (1982) Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes *Ann. Surg.* **196**, 69-75.

30. Cameron,D.A. et al. (2001) Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study *Br. J. Cancer* **84**, 1146-1149.
31. Caraceni,A. et al. (1998) Neurotoxicity of interferon-alpha in melanoma therapy: results from a randomized controlled trial *Cancer* **83**, 482-489.
32. Cascinelli,N., Belli,F., MacKie,R.M., Santinami,M., Bufalino,R. & Morabito,A. (2001) Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial *Lancet* **358**, 866-869.
33. Cascinelli,N., Bufalino,R., Morabito,A. & Mackie,R. (1994) Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme *Lancet* **343**, 913-914.
34. Cascinelli,N. et al. (1984) Prognosis of skin melanoma with regional node metastases (stage II) *J. Surg. Oncol.* **25**, 240-247.
35. Castello,G., Ruocco,V., Satriano,R.A. & Zarrilli,D. (1992) Role of interferons in the therapy of melanoma *Melanoma Res.* **1**, 311-325.
36. Clark,W.H., Jr., From,L., Bernardino,E.A. & Mihm,M.C. (1969) The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin *Cancer Res.* **29**, 705-727.
37. Conlon,K.C., Urba,W.J., Smith,J.W., Steis,R.G., Longo,D.L. & Clark,J.W. (1990) Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy *Cancer* **65**, 2237-2242.
38. Cornberg,M., Huppe,D., Wiegand,J., Felten,G., Wedemeyer,H. & Manns,M.P. (2003) [Treatment of chronic hepatitis C with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin: 24 weeks of therapy are sufficient for HCV genotype 2 and 3] *Z. Gastroenterol.* **41**, 517-522.
39. Czarnetzki,B.M., Macher,E., Suci, S., Thomas,D., Steerenberg,P.A. & Rumke,P. (1993) Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomised multicentre study (EORTC Protocol 18781) *Eur. J. Cancer* **29A**, 1237-1242.
40. Davis,F.F., Abuchowski,A. & Van Es,T. (1978) Enzyme-polyethylene glycol adducts: modified enzymes with unique properties *Enzyme Engineering* **4**, 169-173.
41. Davis,N.C. & McLeod,G.R. (1988) Die Geschichte des Melanoms von Hunter bis Handley (1787-1907) In: *Hautmelanome Diagnose, Therapie und weltweite Ergebnisse* (Balch,C.M. & Milton,G.W., eds.), Springer 1988.
42. Dummer,R., Beyeler,M., Morcinek,J. & Burg,G. (2003) [Cutaneous neoplasms] *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **92**, 1470-1478.

43. Dummer,R., Hauschild,A., Henseler,T. & Burg,G. (1998) Combined interferon-alpha and interleukin-2 as adjuvant treatment for melanoma *Lancet* **352**, 908-909.
44. Eedy,D.J. (2003) Surgical treatment of melanoma *Br. J. Dermatol.* **149**, 2-12.
45. Eigentler,T.K., Radny,P., Kamin,A., Weide,B., Caroli,U.M. & Garbe,C. (2005) Erfahrungen mit der neuen American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation des kutanen malignen Melanoms *J Dtsch. Dermatol. Ges.* **3**, 592-598.
46. Enk,A. (2001) [New aspects of immunotherapy of malignant melanoma] *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **90**, 403-406.
47. Enk, A., Mauch, C., and Nashan, D. Adjuvante Therapie im Stadium II beim malignen Melanom mit Interferon-alpha 2a: Intermittierende, intermediäre s.c.-Gabe versus Kontinuierliche, intermediäre s.c.-Gabe. 7-4-2004. Ref Type: Unpublished Work
48. Farshad,A., Burg,G., Panizzon,R. & Dummer,R. (2002) A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays *Br. J. Dermatol.* **146**, 1042-1046.
49. Fenig,E. et al. (1999) Role of radiation therapy in the management of cutaneous malignant melanoma *Am. J. Clin. Oncol.* **22**, 184-186.
50. Florez,A. & Cruces,M. (2004) Melanoma epidemic: true or false? *Int. J. Dermatol.* **43**, 405-407.
51. Fluck,M., Kamanabrou,D., Lippold,A., Reitz,M. & Atzpodien,J. (2005) Dose-dependent treatment benefit in high-risk melanoma patients receiving adjuvant high-dose interferon alfa-2b *Cancer Biother. Radiopharm.* **20**, 280-289.
52. Fontaine,H. & Pol,S. (2001) Side effects of interferon-alpha in treating hepatitis C virus infection *Transplant. Proc.* **33**, 2327-2329.
53. Formann,E. et al. (2004) Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin *Am. J. Gastroenterol.* **99**, 873-877.
54. Foster,G.R. (2003) Pegylated interferon with ribavirin therapy for chronic infection with the hepatitis C virus *Expert. Opin. Pharmacother.* **4**, 685-691.
55. Fried,M.W. et al. (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection *N. Engl. J Med.* **347**, 975-982.
56. Fuertges,F. & Abuchowski,A. (1990) The clinical efficacy of poly (ethylene glycol) modified proteins *J Controlled Release* **11**, 139-148.

57. Fuhrmann,D., Lippold,A., Borrosch,F., Ellwanger,U., Garbe,C. & Suter,L. (2001) Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas? *Br. J. Dermatol.* **144**, 66-70.
58. Garbe,C. (1992) [The sun and malignant melanoma] *Hautarzt* **43**, 251-257.
59. Garbe,C., Dummer,R., Kaufmann,R. & Tilgen,W. (1997) *Dermatologische Onkologie* pp. 247ff. Springer,Berlin.
60. Garbe,C. & Eigentler,T.K. (2004) [Therapy of malignant melanoma at the stage of distant metastasis] *Hautarzt* **55**, 195-213.
61. Garbe,C. & Orfanos,C.E. (1989) [Epidemiology of malignant melanoma in West Germany in an international comparison] *Onkologie.* **12**, 253-262.
62. Garbe, C. and Pehamberger, H. Randomized, multicenter, open label study to compare the efficacy and tolerability of pegylated Interferon- α -2a (PEG-IFN) to 'low dose' interferon- α -2a in patients with malignant melanoma in stages IIA (T3a) - IIIB (AJCC-2002). 8-4-2004.
Ref Type: Unpublished Work
63. Glue,P. et al. (2000) Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group *Clin. Pharmacol. Ther.* **68**, 556-567.
64. Golstein,P.E., Delforge,M.L., Deviere,J. & Marcellin,P. (2004) Reversible myopathy during successful treatment with pegylated interferon and ribavirin for acute hepatitis C *J. Viral Hepat.* **11**, 183-186.
65. Gray,R.J., Pockaj,B.A. & Kirkwood,J.M. (2002) An update on adjuvant interferon for melanoma *Cancer Control* **9**, 16-21.
66. Grob,J.J. 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. French Cooperative Group on Melanoma *Lancet* **351**, 1905-1910.
67. Gummer,M., Schmid,L., Clemm,Ch. & Volkenandt,M. (2000) Nachsorge bei Patienten mit malignen Melanomen *Manual Maligne Melanome 2000* 124-129.
68. Gunther,G. & Otto,B. (1993) [Interferon. An overview of the state of basic research with special regard to interferon-gamma] *Arzneimittelforschung.* **43**, 182-188.
69. Hadziyannis,S.J. et al. (2004) Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose *Ann. Intern. Med.* **140**, 346-355.

70. Haigh, P.I., DiFronzo, L.A. & McCready, D.R. (2003) Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis *Can. J. Surg.* **46**, 419-426.
71. Hall, M.J. (1990) [Production, purification and action mechanism of interferon] *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **79**, 1441-1451.
72. Hauschild, A., Eiling, S., Lischner, S., Haacke, T.C. & Christophers, E. (2001) [Safety margins in the excision of primary malignant melanoma. Proposals based on controlled clinical trials] *Hautarzt* **52**, 1003-1010.
73. Hauschild, A., Hinrichsen, H. & Christophers, E. (2000) [Side-effects of interferon therapy in their management] *Hautarzt* **51**, 793-800.
74. Hauschild, A., Lischner, S. & Christophers, E. (2000) [Surgical and adjuvant drug therapy in head and neck cutaneous melanoma] *Laryngorhinotologie* **79**, 428-433.
75. Hauschild, A., Rosien, F. & Lischner, S. (2003) Surgical standards in the primary care of melanoma patients *Onkologie.* **26**, 218-222.
76. Hauschild, A., Volkenandt, M. & Garbe, C. (2000) [Adjuvant drug therapy of malignant melanoma. Current knowledge and multi-center studies in German-speaking countries] *Dtsch. Med. Wochenschr.* **125**, 1272-1278.
77. Hauschild, A. et al. (2003) Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis *J. Clin. Oncol.* **21**, 2883-2888.
78. Hayasaka, S., Fujii, M., Yamamoto, Y., Noda, S., Kurome, H. & Sasaki, M. (1995) Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa *Br. J Ophthalmol.* **79**, 150-152.
79. Hayasaka, S., Nagaki, Y., Matsumoto, M. & Sato, S. (1998) Interferon associated retinopathy *Br. J Ophthalmol.* **82**, 323-325.
80. Heathcote, E.J. et al. (2000) Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis *N. Engl. J. Med.* **343**, 1673-1680.
81. Herberman, R.B. (1997) Effect of alpha-interferons on immune function *Semin. Oncol.* **24**, S9.
82. Hochuli, E. (1995) [Possibilities of gene-technological production of drugs, especially also the interferons] *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **84**, 43-46.
83. Hohenleutner, U., Landthaler, M. & Braun-Falco, O. (1991) [Malignant melanoma in childhood and adolescence] *Hautarzt* **42**, 545-550.

84. Houghton,A.N. & Polsky,D. (2002) Focus on melanoma *Cancer Cell* **2**, 275-278.
85. Hugle,T. & Cerny,A. (2003) Hepatitis C: Update *Dtsch. Med. Wochenschr.* **128**, 1963-1968.
86. Hundeiker,M. (1987) [Diagnostic characteristics of malignant melanomas and pigmented nevi with a tendency to develop into melanomas] *Dtsch. Med. Wochenschr.* **112**, 551-552.
87. Jabr,F.I. & Ordinario,M.M. (2003) Sudden onset of diabetic ketoacidosis during pegylated interferon alfa therapy *Am. J. Med.* **115**, 158-159.
88. Jakschies,D., Hochkeppel,H., Horisberger,M., Deicher,H. & von Wussow,P. (1990) Emergence and decay of the human Mx homolog in cancer patients during and after interferon-alpha therapy *J. Biol. Response Mod.* **9**, 305-312.
89. Janssen,H.L., Brouwer,J.T., van der Mast,R.C. & Schalm,S.W. (1994) Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis *J Hepatol.* **21**, 241-243.
90. Jereb,B., Petric-Grabnar,G., Klun,B., Lamovec,J., Skrbec,M. & Soos,E. (1994) Addition of IFN-alpha to treatment of malignant brain tumors *Acta Oncol.* **33**, 651-654.
91. Kadayifcilar,S., Boyacioglu,S., Kart,H., Gursoy,M. & Aydin,P. (1999) Ocular complications with high-dose interferon alpha in chronic active hepatitis *Eye* **13 (Pt 2)**, 241-246.
92. Karg,C., Garbe,C. & Orfanos,C.E. (1990) [Chemotherapy of malignant melanoma--current status] *Hautarzt* **41**, 56-65.
93. Kelly,J.W., Blois,M.S. & Sagebiel,R.W. (1985) Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma *J. Am. Acad. Dermatol.* **13**, 756-760.
94. Kim,C.J., Reintgen,D.S. & Balch,C.M. (2002) The new melanoma staging system *Cancer Control* **9**, 9-15.
95. Kim,S.H., Garcia,C., Rodriguez,J. & Coit,D.G. (1999) Prognosis of thick cutaneous melanoma *J Am. Coll. Surg.* **188**, 241-247.
96. Kirchner,H., Kruse,A., Neustock,P. & Rink,L. (1993) *Cytokine und Interferone*. Spektrum Akademischer Verlag.
97. Kirkwood,J.M. et al. (2002) Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy *J. Clin. Oncol.* **20**, 3703-3718.

98. Kirkwood, J.M. et al. (2000) High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 *J. Clin. Oncol.* **18**, 2444-2458.
99. Kirkwood, J.M. et al. (2001) High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801 *J. Clin. Oncol.* **19**, 2370-2380.
100. Kirkwood, J.M., Strawderman, M.H., Ernstoff, M.S., Smith, T.J., Borden, E.C. & Blum, R.H. (1996) Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 *J. Clin. Oncol.* **14**, 7-17.
101. Kleeberg, U.R. et al. (2004) Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis *Eur. J. Cancer* **40**, 390-402.
102. Kontsek, P. & Kontsekova, E. (1997) Forty years of interferon *Acta Virol.* **41**, 349-353.
103. Koops, H.S. et al. (1998) Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593 *J. Clin. Oncol.* **16**, 2906-2912.
104. Kornischka, J., Burtscheidt, W. & Gaebel, W. (2002) [Interferon-induced paranoid psychosis. Review of the literature and case report] *Nervenarzt* **73**, 463-467.
105. Kotter, I., Muller, C.A., Einsele, H., Mohren, M. & Kanz, L. (1999) [Interferon-alpha-associated polyarthritis. Possible induction of seropositive rheumatoid arthritis by interferon-alpha: two case reports and review of the literature] *Z. Rheumatol.* **58**, 185-195.
106. Kraus, M.R. & Wilms, K. (2000) [Interferon alpha. Effect, indications, therapy monitoring and side-effects] *Internist (Berl)* **41**, 1399-1404.
107. Lam, N.P., Neumann, A.U., Gretch, D.R., Wiley, T.E., Perelson, A.S. & Layden, T.J. (1997) Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa *Hepatology* **26**, 226-231.
108. Laufs, R., Polywka, S., Feucht, H.H., Schroter, M., Zollner, B. & Oehler, G. (2002) [Hepatitis C. Virology, transmission modes, clinical aspects, prevention and therapy] *Anaesthesist* **51**, 884-889.

109. Lee,R.J., Gibbs,J.F., Proulx,G.M., Kollmorgen,D.R., Jia,C. & Kraybill,W.G. (2000) Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **46**, 467-474.
110. Lee,S.D. et al. (2005) Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan *J Viral Hepat.* **12**, 283-291.
111. Leiter,U., Buettner,P.G., Eigentler,T.K. & Garbe,C. (2004) Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society *J Clin. Oncol.* **22**, 3660-3667.
112. LINDENMANN,J. & ISAACS,A. (1957) [Research on viral interference.] *Schweiz. Z. Pathol. Bakteriolog.* **20**, 640-646.
113. Lindsay,K.L. et al. (2001) A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C *Hepatology* **34**, 395-403.
114. Lipton,J.H. et al. (2003) Two year survival data from a randomized study of peginterferon alfa-2a (40 KD) vs. interferon alfa-2a in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia *Blood* **102**, **Suppl. 1**, 904a.
115. Lomuto,M., Calabrese,P. & Giuliani,A. (2004) Prognostic signs in melanoma: state of the art *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **18**, 291-300.
116. Loquai,C. et al. (2004) [Imiquimod, pegylated interferon-alpha-2b and interleukin-2 in the treatment of cutaneous melanoma metastases] *Hautarzt* **55**, 176-181.
117. Lorke,J., Avci,A., Erhardt,A., Heintges,T. & Haussinger,D. (2005) Aktuelle Therapie der Hepatitis-C-Virus-Infektion *Dtsch. Med. Wochenschr.* **130**, 1773-1777.
118. MacKie,R.M. (1998) Incidence, risk factors and prevention of melanoma *Eur. J. Cancer* **34 Suppl 3**, S3-S6.
119. Manns,M.P. et al. (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial *Lancet* **358**, 958-965.
120. Manns,M.P. & Wedemeyer,H. (2003) Modifizierte und neue Interferone In: *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie* pp. 68-73. UNI-MED Science.
121. Marks,R. (1995) An overview of skin cancers. Incidence and causation *Cancer* **75**, 607-612.

122. Maurer,M., Gold,R., Toyka,K.V. & Rieckmann,P. (2001) [Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with recombinant interferon-beta preparations] *Nervenarzt* **72**, 108-116.
123. McCarthy,W.H., Shaw,H.M., Thompson,J.F. & Milton,G.W. (1988) Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study *Surg. Gynecol. Obstet.* **166**, 497-502.
124. McClay,E.F. (2002) Adjuvant therapy for patients with high-risk malignant melanoma *Semin. Oncol.* **29**, 389-399.
125. Meller,S., Erhardt,A., Auci,A., Neumann,N.J. & Homey,B. (2003) [Drug-induced exanthema caused by pegylated interferon-alpha 2b] *Hautarzt* **54**, 992-993.
126. Merimsky,O. & Chaitchik,S. (1992) Neurotoxicity of interferon-alpha *Anticancer Drugs* **3**, 567-570.
127. Meyskens,F.L., Jr. et al. (1990) Recombinant human interferon gamma: adverse effects in high-risk stage I and II cutaneous malignant melanoma *J. Natl. Cancer Inst.* **82**, 1071.
128. Modi,M.W. et al. (2000) The Pharmacokinetic Behavior of Pegylated (40kDa) Interferon Alfa-2a in Chronic Hepatitis C Patients After Multiple Dosing *Hepatology* **34**, 442A.
129. Mohammed,M.Q., Abraha,H.D., Sherwood,R.A., Macrae,K. & Retsas,S. (2001) Serum S100beta protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma *Med. Oncol.* **18**, 109-120.
130. Mohr,P., Weichenthal,M. & Hauschild,A. (2003) Adjuvant therapy in melanoma *Onkologie.* **26**, 227-233.
131. Mohr, P. and Wussow, P. Randomisiertes, multizentrisches Therapieoptimierungsprotokoll zur adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms im Stadium III: Intermittierende, hochdosierte i.v.-Gabe von Interferon-alfa-2b vs. Standard hochdosierte Interferon-alfa-2b-Therapie. Version 2.2. 17-6-2003.
Ref Type: Unpublished Work
132. Motzer,R.J. et al. (2001) Phase I trial of 40-kd branched pegylated interferon alfa-2a for patients with advanced renal cell carcinoma *J. Clin. Oncol.* **19**, 1312-1319.
133. Motzer,R.J. et al. (2002) Phase II trial of branched peginterferon-alpha 2a (40 kDa) for patients with advanced renal cell carcinoma *Ann. Oncol.* **13**, 1799-1805.
134. Nashan,D., Kocer,B., Schiller,M., Luger,T. & Grabbe,S. (2003) Significant risk of a second melanoma in patients with a history of melanoma but no further predisposing factors *Dermatology* **206**, 76-77.

135. Nashan,D. & Luger,T.A. (2001) [Cytokines: current status and prospects in the treatment of skin tumors] *Hautarzt* **52**, 691-696.
136. Nestle,F.O. et al. (1998) Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells *Nat. Med.* **4**, 328-332.
137. Neubauer,A.S. & Hoops,J.P. (2000) Beidseitige retinale Mikroangiopathie unter Interferon-Therapie bei malignem Melanom der Haut *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* **217**, 308-311.
138. Niebauer,G. & Kokoschka,E.M. (1986) [Dysplastic nevus syndrome] *Wien. Klin. Wochenschr.* **98**, 673-678.
139. Oberdisse,E., Hackenthal,E. & Kuschinsky,K. (2002) *Pharmakologie und Toxikologie*. Springer Verlag.
140. Ockenfels,M. & Lisch,W. (2003) [Ocular complications of adjuvant interferon therapy for malignant melanoma: a review] *Hautarzt* **54**, 144-147.
141. Oentrich,W. et al. (2001) [Interferon beta-1b (Betaferon)therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings of a prospective, multi-center study of disease progression] *Nervenarzt* **72**, 286-292.
142. Oh,S.K. et al. (1994) Quantitation of interferon-induced Mx protein in whole blood lysates by an immunochemiluminescent assay: elimination of protease activity of cell lysates in toto *J Immunol. Methods* **176**, 79-91.
143. Pape,G.R. (1992) [Interferons] *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **81**, 1039-1040.
144. Parkin,D.M. & Muir,C.S. (1992) Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data *IARC Sci. Publ.* 45-173.
145. Pedder,S.C. (2003) Pegylation of interferon alfa: structural and pharmacokinetic properties *Semin. Liver Dis.* **23 Suppl 1**, 19-22.
146. Pehamberger,H. (2002) Perspectives of pegylated interferon use in dermatological oncology *Recent Results Cancer Res.* **160**, 158-164.
147. Pehamberger,H. et al. (1998) Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group *J. Clin. Oncol.* **16**, 1425-1429.
148. Petro,A., Schwartz,J. & Johnson,T. (2004) Current melanoma staging *Clin. Dermatol.* **22**, 223-227.
149. Pfeffer,L.M. (1997) Biologic activities of natural and synthetic type I interferons *Semin. Oncol.* **24**, S9.

150. Pirard,D., Heenen,M., Melot,C. & Vereecken,P. (2004) Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis *Dermatology* **208**, 43-48.
151. Prange,H.W. (1994) Interferon-alpha. Zum Problem der persistierenden Neurotoxizität *Dt Ärztebl* **91**, A-3420-A-3427.
152. Rajender,R.K., Modi,M.W. & Pedder,S. (2002) Use of peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C *Adv. Drug Deliv. Rev.* **54**, 571-586.
153. Ramon,J., Saez,V., Baez,R., Aldana,R. & Hardy,E. (2005) PEGylated Interferon-alpha2b: A Branched 40K Polyethylene Glycol Derivative *Pharm. Res.* **22**, 1375-1387.
154. Reddy,K.R. (2004) Development and pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated interferon alfa-2a (40 kD) *Semin. Liver Dis.* **24 Suppl 2**, 33-38.
155. Reddy,K.R. et al. (2001) Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C *Hepatology* **33**, 433-438.
156. Retsas,S., Quigley,M., Pectasides,D., Macrae,K. & Henry,K. (1994) Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma. Adjuvant vindesine improves survival *Cancer* **73**, 2119-2130.
157. Rigel,D.S. (1996) Malignant melanoma: perspectives on incidence and its effects on awareness, diagnosis, and treatment *CA Cancer J. Clin.* **46**, 195-198.
158. Rivers,J.K. (1996) Melanoma *Lancet* **347**, 803-806.
159. Roche. Fachinformation Pegasys® 135/180 Mikrogramm. 6737-W776, 1-8. 2004.
Ref Type: Report
160. Rockstroh,K. (2002) Charakteristik und Studienergebnisse der pegylierten Interferone α -2a und α -2b *Suchttherapie Supplement*, S45-S48.
161. Rogers,G.S., Kopf,A.W., Rigel,D.S., Friedman,R.J., Levenstein,M. & Bart,R.S. (1986) Hazard-rate analysis in state I malignant melanoma *Arch. Dermatol.* **122**, 999-1002.
162. Rubinowitz,A.N., Naidich,D.P. & Alinsonorin,C. (2003) Interferon-induced sarcoidosis *J. Comput. Assist. Tomogr.* **27**, 279-283.
163. Rubinstein,M. (1987) Multiple interferon subtypes: the phenomenon and its relevance *J. Interferon Res.* **7**, 545-551.

164. Schaart,F.M., Garbe,C. & Orfanos,C.E. (1993) [Disappearance of the ozone layer and skin cancer: attempt at risk assessment] *Hautarzt* **44**, 63-68.
165. Schaefer,M. et al. (2002) Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **26**, 731-746.
166. Schaefer,M. et al. (2003) Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups *Hepatology* **37**, 443-451.
167. Schafer,M., Messer,T., Wegner,U., Schmid-Wendtner,M.H. & Volkenandt,M. (1999) Psychiatrische Nebenwirkungen während adjuvanter Therapien mit Interferon-alpha bei Patienten mit malignen Melanomen Klinische Einschätzung sowie diagnostische und therapeutische Möglichkeiten *Hautarzt* **50**, 654-658.
168. Schafer,M., Schmidt,F., Grunze,H., Laakmann,G. & Loeschke,K. (2001) [Interferon alpha-associated agranulocytosis during clozapine treatment. Case report and status of current knowledge] *Nervenarzt* **72**, 872-875.
169. Schafer,M. & Schwaiger,M. (2003) Interferon-á-assozierte psychische Nebenwirkungen Häufigkeit, Ursachen und Therapie *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* **71**, 469-476.
170. Schaffer,J.V., Rigel,D.S., Kopf,A.W. & Bolognia,J.L. (2004) Cutaneous melanoma--past, present, and future *J. Am. Acad. Dermatol.* **51**, S65-S69.
171. Schwippen,V. (2000) [Malignant melanoma in the area of the head and neck] *Mund Kiefer Gesichtschir.* **4 Suppl 1**, S177-S186.
172. Slingluff,C.L., Jr., Dodge,R.K., Stanley,W.E. & Seigler,H.F. (1992) The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure *Cancer* **70**, 1917-1927.
173. Slingluff,C.L., Jr., Stidham,K.R., Ricci,W.M., Stanley,W.E. & Seigler,H.F. (1994) Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients *Ann. Surg.* **219**, 120-130.
174. Spatz,A., Cook,M.G., Elder,D.E., Piepkorn,M., Ruitter,D.J. & Barnhill,R.L. (2003) Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas *Eur. J Cancer* **39**, 1861-1865.
175. Stanton,G.J., Weigent,D.A., Fleischmann,W.R., Jr., Dianzani,F. & Baron,S. (1987) Interferon review *Invest Radiol.* **22**, 259-273.
176. Stolz,W. & Landthaler,M. (1994) [Classification, diagnosis and differential diagnosis of malignant melanoma] *Chirurg* **65**, 145-152.

177. Strander,H. et al. (1995) Long-term adjuvant interferon treatment of human osteosarcoma. A pilot study *Acta Oncol.* **34**, 877-880.
178. Suckow,S., Suckow,M., Waldmann,T., Pönnighaus,J.M. & Kowalzik,L. (2002) Erfahrungen mit der adjuvanten Intron-A-Hochdosis-therapie nach Kirkwood bei Hochrisikomelanomen der Stadien IIIA, IIIb und IV Akt *Dermatol* **28**, 21-24.
179. Suter,L. & Fuhrmann,D. (2001) [Radiotherapy of malignant melanoma of the skin] *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **90**, 397-402.
180. Takaoka,A. & Taniguchi,T. (2003) New aspects of IFN-alpha/beta signalling in immunity, oncogenesis and bone metabolism *Cancer Sci.* **94**, 405-411.
181. Talpaz,M. et al. (2001) Phase 1 study of polyethylene glycol formulation of interferon alpha-2B (Schering 54031) in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia *Blood* **98**, 1708-1713.
182. Testori,A. & Mozzillo,N. (2002) Surgical techniques of melanoma and sentinel node biopsy *Semin. Oncol.* **29**, 328-335.
183. Tilgen,W. (1994) [Adjuvant and palliative therapy of melanoma. Current status] *Chirurg* **65**, 153-163.
184. Todd,P.A. & Goa,K.L. (1992) Interferon gamma-1b. A review of its pharmacology and therapeutic potential in chronic granulomatous disease *Drugs* **43**, 111-122.
185. TOMPKINS,V.N. (1953) Cutaneous melanoma: ulceration as a prognostic sign *Cancer* **6**, 1215-1218.
186. Toniutto,P. et al. (2005) Pegylated versus standard interferon-alpha in antiviral regimens for post-transplant recurrent hepatitis C: Comparison of tolerability and efficacy *J Gastroenterol. Hepatol.* **20**, 577-582.
187. Trefzer,U., Hofmann,M. & Sterry,W. (2003) [Cutaneous side effects of clinically relevant cytokine therapies] *Dtsch. Med. Wochenschr.* **128**, 1782-1787.
188. Tucker,M.A. & Goldstein,A.M. (2003) Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* **22**, 3042-3052.
189. Veronesi,U. et al. (1982) A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma *N. Engl. J. Med.* **307**, 913-916.
190. Vilcek,J. & Feldmann,M. (2004) Historical review: Cytokines as therapeutics and targets of therapeutics *Trends Pharmacol. Sci.* **25**, 201-209.

191. Vollmer,R.T. (1989) Malignant melanoma. A multivariate analysis of prognostic factors *Pathol. Annu.* **24 Pt 1**, 383-407.
192. Volz,M.A. & Kirkpatrick,C.H. (1992) Interferons 1992. How much of the promise has been realised? *Drugs* **43**, 285-294.
193. Wedemeyer,H., Cornberg,M. & Manns,M.P. (2001) PEG-Interferone: Bedeutung für die Therapie der Virushepatitis B und C *Dtsch. Med. Wochenschr.* **126 Suppl 1**, S68-S75.
194. Weiss,J., Herbst,R.A. & Kapp,A. (2000) [Malignant melanoma of the skin. Pathogenesis, clinical aspects and prognosis] *Versicherungsmedizin* **52**, 7-12.
195. Wheatley,K., Ives,N., Hancock,B., Gore,M., Eggermont,A. & Suci,S. (2003) Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials *Cancer Treat. Rev.* **29**, 241-252.
196. Wheelock,E.F. (1965) Interferon-Like Virus-Inhibitor Induced in Human Leukocytes by Phytohemagglutinin *Science* **Vol.149**, 310-311.
197. Windemuth,D., Bacharach-Buhles,M., Hoffmann,K. & Altmeyer,P. (1999) [Depression and suicidal intentions as a side effect of high dosage interferon-alpha therapy--two cases] *Hautarzt* **50**, 266-269.
198. Youngster,S., Wang,Y.S., Grace,M., Bausch,J., Bordens,R. & Wyss,D.F. (2002) Structure, biology, and therapeutic implications of pegylated interferon alpha-2b *Curr. Pharm. Des* **8**, 2139-2157.
199. Zeuzem,S. (2002) [Pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C. More than half of patients show a lasting response] *MMW. Fortschr. Med.* **144**, 30-34.
200. Zeuzem,S. (2003) Kombinationstherapie der chronischen Virushepatitis C *Dtsch. Med. Wochenschr.* **128**, 370-374.
201. Zeuzem,S. et al. (2000) Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C *N. Engl. J. Med.* **343**, 1666-1672.
202. Zeuzem,S., Heathcote,J.E., Martin,N., Nieforth,K. & Modi,M. (2001) Peginterferon alfa-2a (40 kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy *Expert. Opin. Investig. Drugs* **10**, 2201-2213.
203. Zhi,J., Teller,S.B., Satoh,H., Koss-Twardy,S.G. & Luke,D.R. (1995) Influence of human serum albumin content in formulations on the bioequivalency of interferon alfa-2a given by subcutaneous injection in healthy male volunteers *J. Clin. Pharmacol.* **35**, 281-284.

7 Curriculum vitae

Name: Andreas Broschk
Geburtstag: 04.01.1979
Geburtsort: Essen
Familienstand: ledig

Werdegang:

1985-1989 Grundschule Rosenhügel, Gladbeck
1989-1998 Heisenberg-Gymnasium, Gladbeck
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife im Juni 1998

08/1998-
09/1999 Zivildienst in der Altenpflegeeinrichtung der AWO, Elisabeth-
Brune-Zentrum, Gladbeck

09/1999 Immatrikulation an der WWU Münster für den Fachbereich
Zahnmedizin

08/2000 vollständig bestandene naturwissenschaftliche Vorprüfung

WS 01/02 Anstellung als studentische Hilfskraft im Institut für
makroskopische Anatomie

SS 2002 Anstellung als studentische Hilfskraft im Institut für
mikroskopische Anatomie

09/2002 vollständig bestandene zahnärztliche Vorprüfung

08/2004-
09/2004 Famulatur im KKH Recklinghausen, Abteilung Mund-Kiefer-
Gesichtschirurgie, Chefarzt: Prof. Dr. Dr. H. Eufinger

07/2005 vollständig bestandene zahnärztliche Prüfung

07/2005 Approbation als Zahnarzt

seit
11/2005 Anstellung als Assistenzarzt in der Gemeinschaftspraxis Dres.
Musebrink, Eckardt, Gläser; Dortmund

Möhnesee, 20.04.2006

Andreas Broschk

8 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. C. Sunderkötter für die Bereitstellung des Themas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. M. Schiller für seine unermüdliche Unterstützung, tatkräftige Betreuung und hilfreichen Anregungen. Darüber hinaus möchte ich Frau Prof. Dr. D. Nashan für Ihre konzeptionelle Hilfestellung bei dieser Arbeit danken. Ebenso möchte ich Frau Stoll und Frau von Heyden danken, die mir bei organisatorischen und logistischen Fragen stets hilfreich zu Seite standen.

Großer Dank gilt meiner Freundin für Ihren stetigen Rat und Motivation und meiner Familie für Ihre Unterstützung.

Abschließend bedanke ich mich bei allen, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit auf die eine oder andere Art geholfen haben.

9 Anhang

Graduierung der Toxizität nach WHO 1979

	WHO° 0	WHO° I	WHO° II	WHO° III	WHO° IV
Hämoglobin (g/100 ml)	> = 11.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< = 6.5
Leukozyten (1000/l)	> = 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< = 1.0
Granulozyten (1000/l)	> = 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< = 0.5
Thrombozyten (1000/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. (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 (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 vorhanden	Ödem	Bronchospasmus, parenterale Therapie nicht erforderlich	Bronchospasmus, parenterale Therapie erforderlich	anaphylaktische Reaktion
Haut	unverändert	Erythem	trockene-Desquamation Vesikulationen	Feuchte Desquamation, 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 symptomatisch Dysfunktion	symptomatisch Dysfunktion auf Therapie ansprechend	symptomatisch Dysfunktion therapieresistent
Bewußtsein	unverändert	vorübergehende Lethargie	Somnolenz < 50 % der Wachstunden	Somnolenz > 50 % der Wachstunden	Koma
Obstipation	nicht vorhanden	diskret	mäßig	Auftreibung des Leibes, Subileus	Auftreibung des Leibes, Erbrechen, Ileus
Schmerz	nicht vorhanden	diskret	mäßig	gravierend	therapieresistent

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