

# Inhaltsverzeichnis

<b>■</b>	<b>Interferone: Gene, Proteine und biologische Wirkungen</b>	<b>12</b>
1.1.	Einleitung .....	12
1.2.	Typ I-Interferone .....	12
1.2.1.	Gene und Proteine .....	12
1.2.2.	Regulation der Typ I-Interferonproduktion .....	12
1.2.3.	Rezeptoren und Signaltransduktion .....	12
1.2.4.	Interferon-induzierte Proteine und biologische Wirkungen .....	13
1.3.	Typ II-Interferon .....	14
1.3.1.	Gene und Proteine .....	14
1.3.2.	Regulation der Typ II-Interferonproduktion .....	14
1.3.3.	Rezeptoren und Signaltransduktion .....	14
1.3.4.	Interferon- $\gamma$ -induzierte Proteine und biologische Wirkungen .....	14
1.4.	Zusammenfassung .....	15
1.5.	Literatur .....	15
<b>■</b>	<b>Nebenwirkungen von Interferon</b>	<b>20</b>
2.1.	Allgemeines .....	20
2.2.	Akute und subakute Toxizität .....	20
2.3.	Die subakute und chronische Toxizität .....	21
2.3.1.	Neurotoxizität .....	21
2.3.2.	Induktion von Autoimmunität .....	23
2.3.3.	Dermatologische Nebenwirkungen .....	25
2.3.4.	Kardiovaskuläre Komplikationen .....	25
2.3.5.	Nierenfunktionsstörungen .....	26
2.3.6.	Hepatotoxizität .....	26
2.3.7.	Gastrointestinale Erkrankungen .....	26
2.3.8.	Hämatotoxizität .....	26
2.3.9.	Endokrinologische und metabolische Erkrankungen .....	27
2.3.10.	Weitere Nebenwirkungen von Interferon- $\alpha$ .....	28
2.4.	Zusammenfassung .....	28
2.5.	Literatur .....	28
<b>■</b>	<b>Interferon-<math>\alpha</math> in der Therapie indolenter Non-Hodgkin-Lymphome</b>	<b>34</b>
3.1.	Interferon-Monotherapie bei malignen Lymphomen .....	36
3.2.	Interferon- $\alpha$ plus Monochemotherapie bei indolenten Lymphomen .....	36
3.3.	Interferon- $\alpha$ in Kombination mit Polychemotherapie-Regimen .....	38
3.4.	Interferon-Erhaltungstherapie nach Chemotherapie .....	40
3.5.	Interferon bei refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-Lymphomen .....	41
3.6.	Interferon- $\alpha$ bei Haarzell-Leukämie .....	42
3.7.	Diffuse großzellige B-Zell und periphere T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome .....	42
3.8.	Zusammenfassung .....	43
3.9.	Literatur .....	44

**Interferon- $\alpha$  in der Therapie des multiplen Myeloms****48**

4.1.	Wirkmechanismen von Interferon- $\alpha$ beim multiplen Myelom.....	48
4.2.	Metaanalysen zum Einsatz von Interferon- $\alpha$ .....	48
4.2.1.	Interferon- $\alpha$ zur Induktionstherapie in Kombination mit Chemotherapie .....	51
4.2.2.	Interferon- $\alpha$ zur Erhaltungstherapie .....	52
4.2.3.	Interferon- $\alpha$ zur Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation .....	53
4.2.4.	Kombination von Interferon- $\alpha$ mit Glukokortikosteroiden zur Erhaltungstherapie .....	53
4.3.	Lebensqualität unter Interferontherapie .....	54
4.4.	Zusammenfassung.....	55
4.5.	Literatur .....	56

**Interferon- $\alpha$  in der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie****60**

5.1.	Nicht-randomisierte Studien .....	60
5.2.	Randomisierte Studien .....	60
5.3.	Dosisabhängigkeit des Ansprechens .....	62
5.4.	Kombination von Interferon- $\alpha$ mit Chemotherapie.....	62
5.5.	Effekt von Interferon- $\alpha$ und Chemotherapie auf die Knochenmarkarchitektur .....	63
5.6.	Einfluß der Risikogruppe und des Erkrankungsstadiums auf das Ansprechen auf Interferon- $\alpha$ .....	63
5.7.	Komplette zytogenetische Remissionen nach Therapie mit Interferon- $\alpha$ .....	63
5.8.	Interferon- $\alpha$ Vorbehandlung vor allogener Knochenmarktransplantation (KMT) .....	64
5.9.	Vorhersage des Ansprechens.....	65
5.10.	Nebenwirkungen .....	66
5.11.	Pegylierte Interferone.....	66
5.12.	Kombination von Chemotherapie, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Interferon- $\alpha$ .....	66
5.13.	Zusammenfassung.....	66
5.14.	Literatur .....	67

**Interferon- $\alpha$  in der Therapie bei Polycythaemia vera und essentieller Thrombozythämie****72**

6.1.	Chronisch myeloproliferative Erkrankungen .....	72
6.1.1.	Einteilung und Pathogenese .....	72
6.1.2.	Epidemiologie und Diagnose .....	72
6.1.3.	Klinische Komplikationen myeloproliferativer Erkrankungen - Indikation zur zytoreduktiven Therapie .....	73
6.2.	Risikofaktoren thrombotischer Komplikationen .....	74
6.3.	Indikation zur zytoreduktiven Therapie und Auswahl der Medikamente .....	75
6.3.1.	Interferonbehandlung der Polycythaemia vera .....	75
6.3.2.	Interferon in der Behandlung der essentiellen Thrombozythämie .....	76
6.3.3.	Langzeitbehandlung mit Interferon .....	77
6.3.4.	Interferonbehandlung bei essentieller Thrombozythämie in der Schwangerschaft.....	78
6.3.5.	Differentialtherapie myeloproliferativer Erkrankungen - Alternativen zur zytoreduktiven Therapie mit Interferon .....	78
6.3.6.	Interferon- $\alpha$ bei Osteomyelofibrose.....	79
6.4.	Literatur .....	80

<b>Interferone in der Behandlung solider Tumoren</b>	<b>84</b>
7.1. Interferon bei Nierenzellkarzinomen	84
7.1.1. Palliative Behandlung	84
7.1.2. Adjuvante Behandlung	86
7.1.3. Fazit	86
7.2. Interferone bei gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren	86
7.2.1. Therapiestrategien bei GEP-Tumoren	87
7.3. Interferon bei malignem Melanom	88
7.3.1. Adjuvante Behandlung	88
7.3.2. Palliative Therapie mit Interferon	90
7.3.3. Fazit: Interferon beim malignen Melanom	91
7.4. Interferon beim hepatozellulären Karzinom	91
7.4.1. Primäre Prävention mit Interferon	91
7.4.2. Adjuvante Therapie	91
7.4.3. Palliative Therapie	91
7.4.4. Fazit: Interferon beim hepatozellulären Karzinom	92
7.5. Literatur	92
<b>Aktuelle Entwicklungen in der Interferontherapie</b>	<b>96</b>
8.1. Grenzen der Interferontherapie?	96
8.2. Molekülstruktur von Interferon- $\alpha$	97
8.2.1. Klassifizierung der Interferone	97
8.2.2. Die Kristallstrukturanalyse von Interferon- $\alpha$ 2b als Grundlage für ein zukünftiges Interferon-Drug-Design	98
8.2.3. Humane $\alpha$ -Interferone und ihre rekombinanten Analoga	99
8.2.3.1. Natürliches Vorkommen und rekombinante Formen von Interferon- $\alpha$ 2	99
8.2.4. Molekulare Modelle von Interferon- $\alpha$ -Subtypen	100
8.2.4.1. Interferon-alfacon1	101
8.3. Interferon- $\alpha$ als endogenes System	102
8.3.1. Die paradoxe Rolle des Interferon- $\alpha$ im Rahmen der HIV-Erkrankung	102
8.3.1.1. Interferon- $\alpha$ im natürlichen Verlauf der HIV-Infektion	103
8.3.1.2. Defizienz der natürlichen Interferon- $\alpha$ -Produktion und spontane Induktion eines säurelabilen Interferon- $\alpha$	103
8.3.2. Interferon- $\alpha$ und seine möglichen Wechselwirkungen mit B-Gedächtniszellen	104
8.3.2.1. Hypothese für eine physiologische Funktion des Mx-Proteins	105
8.3.3. Signaltransduktionsstörungen im Interferonsystem bei hämatologischen Erkrankungen	106
8.3.3.1. Interferon-Signalübertragung über das Jak/STAT-System	106
8.3.3.2. Jak-STAT-Signaltransduktion in der Pathophysiologie maligner hämatologischer Erkrankungen	107
8.4. Interferon- $\alpha$ als therapeutisches Prinzip: Weiterentwicklungen	108
8.4.1. Interferon-Induktion durch Imiquimod	108
8.4.1.1. Systemische Verabreichung von Imiquimod bei malignen Erkrankungen	109
8.4.2. Konsensus-Interferon	109
8.4.2.1. Konsensus-Interferon bei hämatologischen Erkrankungen	109
8.4.3. Pegylierte rekombinante Interferone	110
8.4.3.1. Molekulare Stabilität von Interferon- $\alpha$ 2a und Interferon- $\alpha$ 2b	111
8.4.3.2. Pegyliertes 5 KD Interferon- $\alpha$ 2a	112
8.4.3.3. Pegyliertes 40 KD Interferon- $\alpha$ 2a	112
8.4.3.4. Pegyliertes Interferon- $\alpha$ 2b (PegIntron)	113

8.4.4.	Peg-Interferon- $\alpha$ 2b in der klinischen Anwendung .....	114
8.4.4.1.	Peg-Interferon- $\alpha$ 2b bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C .....	114
8.4.4.2.	Graduierte Peg-Interferon- $\alpha$ 2b-Behandlung in verschiedenen Stadien der HIV-Infektion .....	115
8.4.4.3.	Peg-Interferon- $\alpha$ 2b bei der Therapie der CML und anderer hämato-onkologischen Erkrankungen ....	117
8.5.	Interferon- $\alpha$ : Blick in die Zukunft .....	118
8.6.	Literatur .....	119

 **Index****124**