

Therapie mit Interferon (rekombinantes IFN- α -2C) bei myeloproliferativen Erkrankungen mit exzessiven Thrombozytosen

W. Linkesch, H. Gisslinger, H. Ludwig, Roswitha Flener und H. Sinzinger

Eingelangt: 28. Oktober 1985

Schlüsselwörter: Rekombinantes Interferon α -2C – myeloproliferatives Syndrom – Thrombozytose – Polycythaemia vera – chronisch-myeloische Leukämie – essentielle Thrombozythämie.

Key-words: Recombinant interferon α -2C – myeloproliferative diseases – thrombocytosis – Polycythemia vera – chronic myelogenous leukemia – essential thrombocythemia.

Zusammenfassung: 15 Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen und exzessiver Thrombozytose (7 Polycythaemiae verae, 5 essentielle Thrombozythämien, 3 chronisch myeloische Leukämien) wurde im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten Studie rekombinantes IFN (rekombinantes IFN- α -2C) appliziert. Alle Patienten wiesen unter Therapie einen signifikanten Abfall der Thrombozytenwerte auf, bei 51% der Patienten lagen nach 3monatiger Therapie die Thrombozytenzahlen im Normalbereich. Die beobachteten Nebenwirkungen erwiesen sich als dosisabhängig und klinisch tolerabel.

Therapy with interferon (rec. IFN- α -2C) in myeloproliferative disorders and thrombocytosis

Summary: 15 patients with myeloproliferative diseases and thrombocythaemia (7 Polycythaemia vera, 5 essential thrombocythaemia, 3 chronic myelogenous leukaemia) were assigned to a therapy with recombinant interferon (recombinant IFN- α -2C) in a prospective, controlled trial. Under therapy all patients showed a significant decrease in thrombocyte values. 51% of the patients revealed thrombocyte values within the normal range after 3 months of IFN therapy. Noted side effects of IFN therapy were dose-dependent and clinically well tolerated by the patients.

Einleitung

Klinische Studien mit partiell gereinigtem synthetischem Leukozyteninterferon konnten neben antiviralen, antiproliferativen und immunmodulatorischen Effekten auch antitumoröse Wirkungen des Interferons bei einigen Krebsformen demonstrieren (2, 5, 6, 7, 9). Talpaz et al. (11) konnten erstmalig bei chemotherapeutisch stark vorbehandelten Patienten mit chronisch myeloischer Leuk-

ämie und Thrombozytose einen signifikanten Abfall der Thrombozytenwerte nach Gabe von partiell gereinigtem humanem Leukozyteninterferon- α beobachten. Vorläufige Resultate von Velu et al. (15) wiesen einen signifikanten Abfall der Thrombozytenwerte bei Patienten mit essentieller Thrombozythämie nach Gabe von rekombinantes Interferon (rekombinantes IFN- α -2C) nach. Diese Beobachtungen veranlaßten uns im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten Studie die Wirkungen einer Interferontherapie (rekombinantes IFN- α -2C) bei Patienten mit myeloproliferativem Syndrom und exzessiver Thrombozytose zu untersuchen.

Patienten und Methodik

15 Patienten (7 Polycythaemiae verae, 5 mit essentieller Thrombozythämie, 3 chronisch-myeloische Leukämien) konnten bisher ausgewertet werden. Wie in Tabelle 1 dargestellt, waren 8 Patienten nicht vorbehandelt, 7 hatten eine Therapie mit Pipobroman, Busulfan oder Radiogold erhalten. Das Durchschnittsalter der 4 Männer und 11 Frauen betrug 67 Jahre (57 bis 80 Jahre).

Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden bei allen Patienten vor Therapiebeginn folgende Parameter erhoben: Interner und neurologischer Status, komplette Blutchemie, komplettes Blutbild, Knochenmarkbiopsie mit morphometrischer Auswertung, Knochenmarkaspiration, zytogenetische Analyse, alkalische Leukozytenphosphatase, Thrombozytenhalbzeit mittels 111-Indium-Oxin und Bestimmung des Milz/Leberquotienten (13), abdominelle Sonographie. Rekombinantes humanes Interferon- α -2C (rekombinantes IFN- α -2C) mit einer spezifischen Aktivität von $3,2 \times 10^8$ U/mg wurde von Boehringer Ingelheim International, BRD, zur Verfügung gestellt und nach Einschulung der Patienten von diesen selbst i.m. appliziert.

Einer Induktionstherapie in der Dauer von 1 Woche (Dosierung: 25- bis 70mal 10^6 U rekombinantes IFN- α -2C pro Woche) folgte in den nächsten 6 Wochen eine Konsolidierungstherapie (Dosierung: 25- bis 50mal 10^6 U/Woche), die in der Folge in eine Erhaltungstherapie (Dosierung 20- bis 35mal 10^6 U/Woche) übergeleitet wurde (Tab. 2).

Korrespondenz: Dr. W. Linkesch, II. Medizinische Universitätsklinik, Garnisongasse 13, A-1090 Wien.

Tab. 1.

PATIENT	AGE (YEARS)	DIAGNOSIS	PRETREATMENT
1 N.J.♂	70	CML	NO
2 E.F.♂	64	POLYCYTHEMIA VERA	NO
3 E.J.♂	71	ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA	NO
4 L.H.♀	64	ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA	PIPOBROMAN BUSULFAN
5 W.L.♀	68	CML	BUSULFAN
6 S.E.♀	54	ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA	NO
7 B.J.♀	59	POLYCYTHEMIA VERA	PIPOBROMAN BUSULFAN
8 S.M.♀	70	POLYCYTHEMIA VERA	PIPOBROMAN
9 B.E.♀	77	CML	189 AU BUSULFAN
10 T.A.♀	70	POLYCYTHEMIA VERA	NO
11 S.R.♀	80	POLYCYTHEMIA VERA	NO
12 P.F.♀	76	ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA	NO
13 E.K.♂	64	POLYCYTHEMIA VERA	BUSULFAN
14 Z.G.♀	57	ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA	NO
15 W.I.♀	66	POLYCYTHEMIA VERA	PIPOBROMAN BUSULFAN

Tab. 2.

PATIENT	INDUCTION WEEK 1	CONSOLIDATION WEEK 2-7 IFN ALFA-2C $\times 10^6$ U/WEEK	MAINTENANCE WEEK +8 +16	PLATELET COUNTS/NL			TIME UNTIL PLTS < 440/NL (DAYS)	TREATMENT (WEEK)
				PRE-THER.	NADIR	ACTUAL		
1	40	35	20	1310	241	585	29	30
2	50	30	25	1220	126	184	3	30
3	70	50	20	910	315	684	26	29
4	25	35	35	720	311	379	71	27
5	70	25	20	890	268	365	28	26
6	25	35	35	1510	826	1104	-	22
7	35	35	25	1210	417	508	36	21
8	35	30	30	716	347	488	22	20
9	35	35	25	880	487	770	-	18
10	25	25	25	915	518	634	-	18
11	35	25	25	1106	516	659	-	13
12	34	25	25	1112	451	471	-	10
13	30	30	-	912	487	488	-	6
14	30	35	-	1136	418	419	36	7
15	35	35	-	824	411	450	35	6

Tab. 3. Blutbild unter Therapie mit rekombinantem Interferon- α -2C.

	VOR THERAPIE	NACH 3 MONATEN	NACH 6 MONATEN
THROMBOZYTEN			
RESPONDER	993 \pm 215/NL (N = 9)	382 \pm 113/NL (N = 7)	456 \pm 120/NL (N = 5)
MINOR-RESPONDER	1104 \pm 224/NL (N = 6)	690 \pm 122/NL (N = 5)	
LEUKOZYTEN	26,6 \pm 24,8/NL (N = 15)	20,7 \pm 22,7/NL (N = 12)	17,1 \pm 12,8/NL (N = 5)
ERYTHROZYTEN	5,6 \pm 1,4/PL (N = 15)	4,8 \pm 1,2/PL (N = 12)	5,1 \pm 1,2/PL (N = 5)

Ergebnisse

In Tabelle 2 sind die prätherapeutischen Ausgangswerte der Thrombozyten (1,025 \pm 219/nl) dargestellt, die nach einem Median von 21 Therapietagen (3 bis 71 Tage) in den Normalbereich (< 440/nl) abfielen. 9 von 15 Patienten lagen mit den Thrombozytenzahlen zum Auswertungstichtag im Normalbereich. Der Durchschnittswert des therapeutisch erreichten Nadirs der Thrombozytenzahl des Gesamtkollektivs betrug 409/nl. Patient Nr. 6, dessen Thrombozytenzahlen vergleichsweise weniger abfielen, erhielt eine zusätzliche Therapie mit Azetylsalizylsäure. Nach Absetzen dieser antiaggregatorischen Medikation kam es zu einem weiteren Absinken der Thrombozytenwerte dieses Patienten auf bisher 630/nl.

Nach 3monatiger Therapie mit rekombinantem IFN- α -2C (Tab. 3) lagen von 12 Patienten 7 unter einer

Thrombozytenzahl von 440/nl (= responder), 5 wiesen zwar einen signifikanten Abfall der Thrombozytenwerte auf, aber nicht unter 440/nl (= minor responder). Die Leukozytenwerte fielen ebenfalls unter Therapie signifikant ab, während die Erythrozyten nach 6 Therapiemonaten keine signifikante Änderung aufwiesen.

Die Messung der Thrombozytenhalbwertszeit mittels 111-Indium-Oxin (Tab. 4) ergab bei 8 ausgewerteten Patienten eine hoch signifikante Verkürzung ($p < 0,0001$) von $\bar{x} = 60,5$ Stunden (13 bis 115 Stunden) gegenüber gesunden Kontrollpersonen; $\bar{x} = 106$ Stunden (95 bis 122 Stunden). Während der Therapie mit rekombinantem IFN- α -2C beobachteten wir eine weitere Verkürzung der Thrombozytenhalbwertszeit bei 7 Patienten; 1 Patient wies einen Anstieg auf. Der Uptake der Thrombozyten über Milz und Leber (Milz/Leberratio) war gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv hochsignifikant

Tab. 4.

PATIENTS	DIAGNOSIS	PLATELET HALF-LIFE (HRS)		SPLEEN/LIVER RATIO	
		BEFORE	DURING	BEFORE	DURING
		REC-IFN- α -2C-THERAPY		REC-IFN- α -2C-THERAPY	
1	CML	57	21	1,05	0,87
2	PV	54	25	0,7	0,6
3	ET	79	28	0,83	0,97
4	ET	114	20	0,65	0,55
5	CML	64	21	0,65	0,58
7	PV	19	24	0,56	0,47
8	PV	115	51	0,39	0,44
15	PV	13	76	0,45	0,40
PATIENTS (N=8)		60,5 (13-115) ¹	24,5 (20-76) ²	0,65 (0,39-1,05) ³	0,57 (0,4-1,05) ⁴
CONTROLS (N=15)		106 (95-122) ⁵		1,44 (1,08-1,88) ⁶	
1 vs. 5 = $p < 0,0001$, 3 vs. 6 = $p < 0,0001$, 1 vs. 2 = n.s., 3 vs. 4 = n.s.					

Tab. 5. Nebenwirkungen unter Therapie mit rekombinantem Interferon- α -2C.

N = 15	INDUKTION	KONSOLIDIERUNG	ERHALTUNG
MODIGKEIT	13 %	73 %	47 %
FIEBER	87 %	7 %	0 %
SCHWINDEL	26 %	33 %	33 %
PSYCH. VERÄNDERUNGEN	7 %	33 %	27 %
APPETITLOSIGKEIT/ GEWICHTSVERLUST	13 %	60 %	27 %
OBELKEIT, BRECHREIZ	27 %	13 %	0 %
KOPFSCHMERZEN	20 %	20 %	0 %
RÖTUNG D. INJEKTIONSSTELLE	13 %	13 %	7 %
SCHWÄCHE	0 %	20 %	7 %
MYALGIE, ARTHRALGIE	0 %	7 %	13 %
CUTIS MARMORATA	7 %	7 %	0 %
HAARAUSFALL	0 %	0 %	26 %

($p < 0,0001$) verkürzt: 0,65 (0,39 bis 1,05) vs. 1,44 (1,08 bis 1,88). Unter Therapie mit rekombinantem IFN- α -2C fand sich keine signifikante Änderung des Milz/Leberquotienten.

In den Präparaten der Knochenbiopsie und -aspiration fanden wir ein deutliches Absinken der Megakaryozytenzahl, während Granulopoese und Erythropoese anteilmäßig unverändert blieben und die Gesamtzellularität der Präparate keine signifikante Änderung aufwies.

In Tabelle 5 sind die Nebenwirkungen während einer Therapie mit rekombinantem IFN- α -2C innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 283 Behandlungswochen aufgeführt. Prinzipiell beobachteten wir eine deutliche Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen. Unter Erhaltungstherapie verschwanden z. B. Fieber, Übelkeit und Kopfschmerzen vollständig, dagegen konnten wir mit zunehmender Therapiedauer Haarausfall beobachten.

Diskussion

Thrombotische oder hämorrhagische Komplikationen stellen ein bekanntes Risiko bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen dar (3, 4, 10). In einer prospektiven Untersuchung von 111 Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (8) entwickelten 64% im Verlauf der Krankheit eine Thrombozytose, 29 davon mit Thrombozytenwerten $> 1000/\text{nl}$. Bemerkenswerterweise traten thrombohämorrhagische Komplikationen ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit Thrombozytenwerten über $1000/\text{nl}$ auf. Unter Therapie mit partiell gereinigtem humanem Leukozyteninterferon- α beobachteten *Talpaç et al.* (11) bei 2 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie und Thrombozytose ein Sistieren perikardialer

Hämorrhagien. In unserer Studie wies 1 Patient mit essentieller Thrombozythämie (Patient Nr. 3), der vor Therapie wegen Hämarthros im rechten Knie punktiert werden mußte, unter Therapie mit rekombinantem IFN- α -2C ebenfalls ein Sistieren von hämorrhagischen Komplikationen auf. Das Leukämierisiko der Therapie mit 32-Phosphor bei Polycythaemia vera wird mit 20 bis 30% angegeben (13). In einer eindrucksvollen Studie der Polycythaemia vera Study Group wurden die Komplikationen einer Therapie mit Phlebotomie, 32-Phosphor und Chlorambucil bei Polycythaemia vera verglichen (1). Die Leukämieinzidenz der Chemotherapiegruppe lag hier derartig hoch, daß vom NIH Medical Ethics Committee eine Einstellung des Chlorambucilarmes empfohlen wurde. Die Einführung eines nicht-mutagenen Medikamentes, wie rekombinantes IFN- α -2C, das in der Lage ist, die Plättchenzahl ausreichend zu reduzieren, erscheint uns in Kombination mit Phlebotomie eine attraktive Alternative in der Behandlung der Polycythaemia vera zu sein. Bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie scheint rekombinantes IFN- α -2C neben der thrombozytensenkenden Wirkung möglicherweise auch einen Einfluß auf die Krankheitsprogression auszuüben (12). Der genaue Mechanismus, wie es durch Interferon zu einem Absinken der peripheren Thrombozytenzahl kommt, bedarf noch einer näheren Abklärung. Unsere eigenen vorläufigen Ergebnisse zeigen eine noch weitere Verkürzung der Thrombozytenhalbwertszeit, bedingt durch Sequestration im retikuloendothelialen System oder intravasale Konsumtion. Nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten konnten wir aber bereits in histologischen Untersuchungen (eigene unveröffentlichte Daten) eine Verminderung der Megakaryozyten nachweisen. Die bisherigen Ergebnisse

einer Interferontherapie bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen und exzessiven Thrombozytosen nach einem Beobachtungszeitraum von 8 Monaten erscheinen vielversprechend; welcher endgültige klinische Stellenwert einer Interferontherapie in der Zukunft dieser Patientengruppe zukommen wird, werden die Ergebnisse entsprechender Langzeitstudien zeigen.

Literatur

- (1) Berk, P. D., Goldberg, J. D., Silverstein, M. N., Weinfeld, A., Donovan, P. B., Ellis, J. T., Landew, S. A., Lazlo, J., Najean, J., Pisciotta, A. V., Wasserman, L. R.: Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N. Engl. J. Med.* 304, 441 (1981).
- (2) Borden, E. C., Holland, J. F., Dao, T. L., Gutterman, J. U., Weiner, L., Chang, Y.-L., Patel, L.: Leukocyte-derived interferon (alpha) in human breast carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 97, 1 (1982).
- (3) Case jr., D. C.: Therapy of essential thrombocythemia with thiotepea and chlorambucil. *Blood* 63, 51 (1984).
- (4) Chievitz, E., Thiede, T.: Complications and causes of death in polycythemia vera. *Acta Med. Scand.* 172, 513 (1962).
- (5) Gutterman, J. U., Blumenschein, R., Alexanian, R., Yap, Y. H., Buzdar, A. U., Cabanillas, F., Hortobagyi, G. N., Hersh, E. M., Rasmussen, S. L., Harmon, M., Kramer, M., Pestka, S.: Leukocyte interferon-induced tumor regression in human metastatic breast cancer, multiple myeloma, and malignant lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 93, 399 (1980).
- (6) Gutterman, J. U., Fein, S., Quesada, J., Horning, S. J., Levine, J. F., Alexanian, R., Bernhart, L., Kramer, M., Spiegel, H., Colburn, W., Trown, P., Merigan, T. C., Dziewanowski, Z.: Recombinant leukocyte A interferon: Pharmacokinetics, single-dose tolerance and biologic effects in cancer patients. *Ann. Intern. Med.* 96, 549 (1982).
- (7) Hill, N. O., Loeb, E., Pardue, A., Khan, A., Dorn, G. L., Comparini, S., Hin, J. M.: Leukocyte interferon production and its effectiveness in acute lymphatic leukemia. *J. Clin. Hematol. Oncol.* 8, 66 (1978).
- (8) Mason jr., J. E., de Vita, V. T., Canellos, G. P.: Thrombocytosis in chronic granulocytic leukemia: Incidence and clinical significance. *Blood* 44, 483 (1974).
- (9) Quesada, J. R., Swanson, D. A., Trindade, A., Gutterman, J. U.: Renal cell carcinoma: Antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer* 43, 940 (1983).
- (10) Schafer, A. I.: Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *J. Am. Soc. Hematol.* 64, 1 (1984).
- (11) Talpaz, M., Mavligit, G., Keating, M., Walters, R. S., Gutterman, J. U.: Human leukocyte interferon to control thrombocytosis in chronic myelogenous leukemia. *Ann. Int. Med.* 99, 789 (1983).
- (12) Talpaz, M., Trujillo, M., Hittelman, W. N., Keating, M. J., Gutterman, J. U.: Suppression of clonal evolution in two chronic myelogenous leukemia patients treated with leukocyte interferon. *Br. J. Haematol.* 60, 619 (1985).
- (13) Thakur, M. L., Welch, M. J., Joist, J. H., Coleman, R. E.: ¹¹¹Indium-labelled platelets: studies on preparation and evaluation of in vitro and in vivo functions. *Thrombosis Research* 9, 345 (1976).
- (14) Tubiana, M., Attie, E., Parmentier, C.: Le devenir des polyglobulies essentielles traitées par le phosphore radioactif, à propos d'une série de 303 malades suivis pendant 12 à 14 ans. *Nouv. Presse Méd.* 4, 1781 (1975).
- (15) Velu, T., Delwich, F., Flament, J., Monsieur, R., Stryckmans, P., Wybran, J.: Therapy of essential thrombocythemia (E.T.) with human $\alpha 2$ recombinant interferon (IFN). *Am. Soc. Hemat., Annual Meeting (abstract)* (1984).

BUCHBESPRECHUNGEN

H. Mellerowicz und W. Meller: *Training. Biologische und medizinische Grundlagen und Prinzipien des Trainings.* 5., neubearbeitete Auflage. 78 Abbildungen und 13 Tabellen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo 1984.

In immer größerem Ausmaß wird in den letzten Jahren auch der praktizierende internistische oder Allgemeinmediziner mit Fragen des körperlichen Trainings konfrontiert. Sei es, daß der lokale Sportverein um Beratung beim Trainingsaufbau ersucht, sei es, daß Hobbysportler um Rat bei der körperlichen Vorbereitung auf den „Stadtmaraathon“ oder die „Trecking-Tour“ vorstellig werden, bis hin zur Leitung von ambulanten Koronartrainingsgruppen. Aus diesem Grunde sind in den letzten Jahren einige Lehrbücher für Sportmedizin erschienen. Sie weisen aber leider häufig eine zu starke Betonung der theoretischen Aspekte

der Sportmedizin auf bzw. werden im klinischen Teil die Trainingswissenschaften gegenüber den diagnostischen Maßnahmen wie Ergometrie oder Echokardiographie stark vernachlässigt.

Um so wichtiger ist das vorliegende Buch, in dem einer der prominentesten Sportmediziner des deutschsprachigen Raumes und ein erfahrener Trainer den ungeheuren empirischen Erfahrungsschatz der Trainingslehre mit dem exakte experimentell gesicherten Wissen der Sportmedizin in einer idealen Weise zu einer qualitativ neuen Einheit verschmelzen. Deswegen werden nicht nur einfach die physiologischen Trainingseffekte aufgelistet, sondern es werden vor allem auch methodische Fragen des Trainings gestellt und, zum Teil mit sorgfältigen experimentellen Studien, zum Teil mit empirisch gesichertem Wissen aus der Trainingslehre beantwortet; wie z. B.: Leistungszuwachs und