

# Präzisionsmedizin – für Forschung und Therapie? Eine neue Ära für Arzt und Patient am Beispiel des Hodgkin Lymphoms

PROF. DR. MED. DR. H.C. VOLKER DIEHL, BERLIN/KÖLN



**A**us den Wurzeln der mittelalterlichen Naturmedizin und Einflüssen der Traditionellen Chinesischen Medizin entwickelte sich die von der Naturmedizin losgelöste Apparate- und Biotechnologie-Medizin, die das morphogenetische Abbild der Krankheit, aber oft nicht den Patienten im Fokus hat. Viele Patienten wenden sich daher der „Complementären-Alternativen-Medizin“ (CAM) zu. Am Beispiel des Hodgkin Lymphoms wird aufgezeigt, wie evidenzbasierte moderne Medizin sinnvoll verknüpft werden kann mit integrativer Medizin. Radio-Chemotherapie-Strategien haben in den letzten Jahren sehr hohe Heilungsraten bei Hodgkin-Patienten erreicht. Gravierende akute und chronische toxische Nebenwirkungen dieser Strategien erfordern neue Konzepte der Behandlung. Gezielte Chemotherapie mit Antikörper-Wirkstoff-Konstrukten (ADC) und neuen Immuntherapien mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren ermöglichen in Zukunft gleich wirksame, aber weniger toxische Therapiestrategien.

## Wurzeln der Integrativen und Krebsmedizin

Es begann mit Asklepios, dem griechischen Vater der Ärzte, dessen Philosophie eine natürliche Lebensweise und ein gesunder, positiver Geist war. Seine Medizin waren Pflanzen und andere Naturprodukte.

Im Mittelalter galt das Prinzip: „Medicus curat, natura sanat“ und Ärzte waren Heiler, galten gleichermaßen aber auch als Priester. Die Kirche hatte eine wesentliche Rolle in der Krankenpflege und Gesundheitsfürsorge übernommen: Hildegard von Bingen war Vorreiterin einer präventiven und heilenden Naturmedizin, die versuchte, die Kraft der Natur und der Musik zu nutzen und die Einheit von Leib, Seele und Geist und ihre Störungen als Ursache von Krankheit zu ergründen.

Wesentlichen Einfluss auf die moderne Krebsmedizin hatte auch seit Jahrhunderten die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM), deren Leitsatz für Gesundheit bedeutete die Harmonie des Individuums mit seiner sozialen und natürlichen Umgebung und ein Equilibrium zwischen Körper, Seele und Geist.

Krankheit ist Störung dieser Harmonie, Unausgewogenheit zwischen Körper-Seele und Geist, ein Zustand, den Aaron Antonovsky, der Begründer der Lehre von der „Salutogenese“, als „Dis-ease“ bezeichnet. Ein besonderer Prophet der mittelalterlichen Naturmedizin war der „Naturopath“, der Schweizer Arzt Theophrastus Bombastus Paracelsus, der für das bessere Verständnis zwischen Arzt und Patient einen zweifachen Doctor forderte: den „Medicus“ – den „externen doctor“ und den „internen doctor“ im Patienten, den „Archaeus“ – beide sind verantwortlich für den Heilungsprozess, die Antonovsky'sche „Salutogene-

se“, die heute auch mit dem Begriff der „Patienten-Kompetenz“ umschrieben wird.

Sowohl die mittelalterliche Europäische Naturmedizin, als auch die TCM haben wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung und Anwendung von Krebsmedikamenten: etwa 50 Prozent der heute gebräuchlichen Antikrebsmittel entstammen biologischen Drogen, Peptiden oder Proteinen, natürlichen Produkten oder sind semisynthetische Modifikationen von Naturprodukten. Beispiel ist das Vinca-alcaloid Vincristin, das aus der Vinca Rosea gewonnen wird und eine große Bedeutung in der Hämatologie hat.

Die moderne Wissenschafts- und Technik-orientierte Medizin geht wesentlich auf diese beiden erwähnten Wurzeln, die mittelalterliche Naturmedizin in Europa und die TCM, zurück, hat sich aber mit der atemberaubenden Entwicklung von Wissenschaft und Technik zu einer von der Naturmedizin losgelösten Apparate- und Biotechnologie-Medizin hin entwickelt, die das morphogenetische, diagnostische Abbild der Krankheit, aber oft nicht den Patienten im Fokus hat.

Viele Patienten – in meiner Erfahrung in 40 Jahren onkologischer Praxis waren es etwa 80 Prozent – wenden sich deshalb wieder zurück zu alternativen, natürlichen Heilmethoden, von denen sie sich Trost für die Seele, höhere Heilungschancen, Kontrolle der Symptome, Reduktion der toxischen Nebenwirkungen von Tumor und Therapie, aktiven Anteil an ihrer „Salutogenese“ erwarten, oder einfach aus dem Wunsch heraus, es möge ihnen wieder besser gehen mit Naturmitteln (siehe Abbildung1).

Die in den USA und Europa geläufige Bezeichnung CAM = Complimentary and Alternative Medicine“ hat einen weiten und sehr teuren Raum für diese alternativen

### Warum setzen Patienten auf alternative Heilmethoden (CAM)?

- Trost für die Seele
- Erwartung einer höheren Heilungschance
- Hilfe zur Kontrolle der Symptome (Tumor- und Therapie)
- Reduktion der akuten und späten Folgen der Krebstherapie
- Kontrolle über das eigene Leben zu haben
- Aktiv Anteil zu nehmen der der „Salutogenese“
- Wunsch, dass es einem besser geht, man sich besser fühlt, man besser lebt!



Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl

**Abbildung 1: Die Motive, aus denen sich Krebspatienten alternativen Heilmethoden zuwenden, sind sehr vielfältig.**

Bemühungen der Krebspatienten eingenommen. CAM bezeichnet ein Mischmasch aus ungeprüften oder unbestätigten alternativen Methoden und wertvollen und hilfreichen supportiven Maßnahmen, die angewendet werden, um die Selbstheilungskräfte von Krebspatienten zu stärken und wiederherzustellen.

In den USA schätzt man ein jährliches finanzielles Selbstzahler-Volumen für die Gesamtheit aller CAM-Methoden von über 33 Milliarden Dollar. In Europa sind die am häufigsten angewandten CAM-Methoden: Homöopathie, anthroposophische Medizin, TCM, Ayurveda, Zen-Meditation, Phytotherapie und nicht näher beschriebene Naturheilmethoden.

Um dem Wunsch meiner Patienten entgegen zu kommen, selbst einen Beitrag zu leisten zu ihrem Heilungsprozess, habe ich versucht, streng zu trennen zwischen alternativen, teuren, ungeprüften und teils gefährlichen Scharlatanerien und Methoden der Integrativen/Komple-

mentären Medizin, die beweisbar-hilfreiche und überprüfbare Methoden, wie Psycho-Onkologie, Feldenkrais-Therapie, Mal- und Musiktherapie, Qi-Gong, Tai-Qi und Sport- und Musik-Aktivitäten anboten, die den Patienten zurück zum Leben führen konnten. Mit diesen Aktivitäten habe ich in Köln im Jahre 1999 begonnen, als mir die vielen jungen unter der Chemo-/Radiotherapie leidenden Hodgkin-Lymphom-Patienten sagten: „Herr Doktor, Sie haben mich von meinem Krebs geheilt, aber was haben Sie für meine Seele getan?“

Und als mir eine Patientin nach ihrer intensiven Chemotherapie, mit kahlem Kopf, kaum, dass sie ihre nervengeschädigten Finger wieder unter Kontrolle gebracht hatte, ein Bild malte, ähnlich dem Schrei von Edvard Munch, und eine andere Patientin mit Brustkrebs nach sehr toxischer Chemotherapie mir das Bild vorlegte mit dem Titel: „...meine Seele brennt“ (Abbildung 2), hatte ich begriffen: Evidenz-fundierte Krebstherapie – und sei sie noch so erfolgreich – reicht nicht aus, den psychischen und spirituellen Bedürfnissen meiner Patienten zu genügen!<sup>1</sup>

Wir haben dann 1999 in Köln mit großer Beteiligung der Kölner Bürger und Patienten das Haus „LebensWert“ gebaut und in diesem Haus begonnen, die unter den schweren Therapienebenwirkungen leidenden Patienten wieder zurück zu führen zu einem selbstbestimmten Leben mit wiederhergestellter seelischer Gesundheit – soweit das möglich war!

Geholfen hat mir in dieser Zeit der Kontakt zu meinem Freund Gerd Nagel, Zürich, Gründer der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg, der sich intensiv mit der Frage der Salutogenese, der Rolle des „Selbtheilungsvermögens“



**Abbildung 2:** Bilder von Patienten, die illustrieren, dass evidenzfundierte Krebstherapie ihren spirituellen Bedürfnissen nicht genügt.

### Definition der Patientenkompetenz

Patientenkompetenz ist die Fähigkeit, die Krebserkrankung, eine Behinderung, ein Trauma zu verwandeln in eine Strategie des „individuellen Selbstschutzes“, in dem Versuch, den Schicksalsschlag zu meistern und ein normales Leben zu leben.

Quelle: G. Nagel, Zürich



**Abbildung 3:** Gerd Nagel definiert Patientenkompetent als Strategie des „individuellen Selbstschutzes“.

(Antonovsky) des Krebspatienten, und der Frage des „kompetenten Patienten“ beschäftigte und eine Stiftung gründete mit dem Namen „Patienten-Kompetenz“.<sup>2</sup>

Nach seiner Definition, angelehnt auch an Antonovsky, ist „Patienten-Kompetenz“ die Fähigkeit, die Krebserkrankung, eine Behinderung, ein Trauma zu verwandeln in eine Strategie des „individuellen Selbstschutzes“, in dem Versuch, den Schicksalsschlag zu meistern und ein normales Leben zu leben, im Sinne von Antonovskys Salutogenese: „...nicht die Umstände selbst bestimmen das Glück des Menschen, sondern die Fähigkeit, die Umstände zu meistern“<sup>3</sup> (siehe Abbildung 3).

An dieser sensiblen Nahtstelle der Begegnung zwischen Arzt und Patient wird der Gegensatz der objektiven Sichtweise des Arztes, der die anamnестischen Bedingungen und die Pathogenese der Erkrankung erforscht und der konträren Sichtweise des Patienten deutlich, der subjektiv die Krankheit zu verstehen und Wege der Kraft zur Selbstheilung zu finden sucht. Und hier zitiere ich wieder den alten Naturopathen Theophrastus Bombastus Paracelsus, der ein besseres Verständnis zwischen Arzt und Patienten sah, wenn beide die unterschiedliche komplementäre Realität der Krankheit erkennen, wenn der externe, behandelnde Arzt zu dem Arzt im Patienten spricht!

### Eine gelungene Synthese zwischen evidenz-fundierter und integrativer Krebsmedizin

#### Morbus Hodgkin wird zum Hodgkin-Lymphom: Was ist Hodgkin's Disease: Infektion-Inflammation-maligner Tumor (Lymphom)

Als 1832 Thomas Hodgkin in London in einem Chirurgicalen Journal eine später nach seinem Namen benannte Krankheit des jungen Erwachsenenalters mit Lymphknotenschwellungen, großer Milz und in kurzer Zeit fatalem

Ausgang beschrieb, waren die Möglichkeiten einer heilsamen Therapie noch ein unerreichbares Ziel. Die Ursache der Erkrankung war obskur – war es eine Infektion, eine Inflammation oder ein bösartiger Tumor?

70 Jahre später beschrieben Dorothy Reed in Baltimore und Carl Sternberg in Wien im mikroskopischen Bild zum ersten Mal die pathognomonische Signalzelle der Hodgkin'schen Erkrankung, die sogenannte, nach Ihnen benannte „Reed-Sternbergzelle“. Als Ursachen angesehen wurden Infektionen, hauptsächlich Tuberkulose und Syphilis.

Als ich im Jahre 1968 in Stockholm (Schweden) im Radiumhemmet, dem Strahlentherapie-Zentrum des Karolinska Sjukhuset, den ersten jungen „Hodgkin's disease“-Patienten begegnete, war uns damals 130 Jahre nach Erstbeschreibung des Syndroms immer noch nicht klar, um was für eine Erkrankung es sich handelte: Infektion durch ein unbekanntes Virus, Autoimmunerkrankung oder sogar ein maligner Tumor. Eines war uns aber klar: Es war eine tödliche Erkrankung, denn die jungen Patienten starben in den fortgeschrittenen Stadien trotz unserer limitierten systemischen Therapieversuche. Radiotherapie half nur in den lokalisierten Stadien.

Das histologische Bild der entnommenen Lymphknotenbiopsien zeigte ein heterogenes Bild mit einer Minorität von Reed-Sternbergzellen, der „Hodgkin-Signalzelle“ (0,1 bis 1,0 Prozent), umgeben von reaktiven Zellen wie Lymphozyten, Makrophagen-Fibroblasten, Mastzellen. Somit ein Zellbild, das sowohl einer Infektion, einer Inflammation oder einem Lymphom zugeordnet werden konnte. Natur, Ursprung und Klonalität der Hodgkin-Reed-Sternbergzelle (HRS-Zelle) waren unbekannt. Erst 1978 in Hannover gelang uns nach 427 Fehlversuchen die In-vitro-Züchtung der ersten Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellkultur, der L428-Zell-Linie, die als Basis für alle späteren molekular-genetischen Studien zur Klärung der molekularen Pathogenese diente. Außerdem wurde das CD30-Antigen, das Signalprotein für die Immunhistologie der HRS-zelle und Target-Antigen für die spätere Immunchemotherapie von der Gruppe von Harald Stein auf dieser Zelllinie entdeckt.

### 1994: Hodgkin's Disease wird zum Hodgkin-Lymphom

1994 wurde durch Ralph Küppers und Martin Hansmann in unserem Labor in Köln der Beweis durch Mikromanipulation der HRS-Zelle aus dem primären Lymphknoten erbracht, dass es sich bei der Hodgkin'schen Erkrankung

um ein B-Zell-Lymphom handelt. Die HRS-Zellen sind verkrüppelte B-Lymphozyten, die keinen B-Zell-Rezeptor tragen und nicht imstande sind, Antikörper zu produzieren. Gleichzeitig wurde bekannt, dass etwa 50 Prozent der Hodgkin-Lymphome in ihren HRS-Zellen das Epstein Barr-Virusgenom tragen, also auch ätiologisch mit diesem Virus in Verbindung stehen (siehe Abbildung 4). Von 1994 an wurde diese Erkrankung parallel zu den Non-Hodgkin-Lymphomen als „Hodgkin-Lymphom“ bezeichnet.<sup>4</sup>

### Therapie des Hodgkin-Lymphoms: gestern und heute

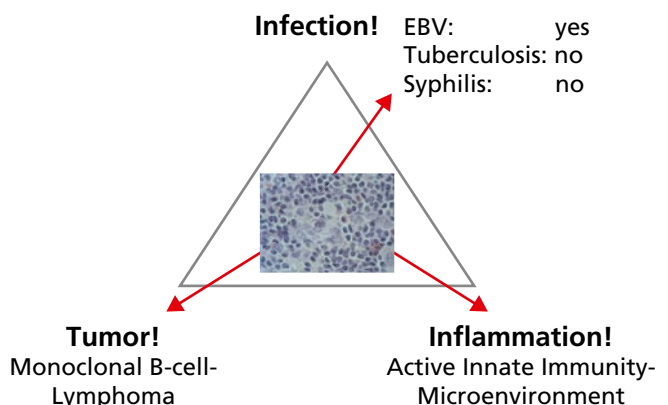
1832, zur Zeit des Thomas Hodgkin, waren die therapeutischen Möglichkeiten sehr bescheiden: Operation, Arsen, Naturheilkräuter und liebevolle Betreuung. Die meisten jungen Patienten starben innerhalb der ersten zwei bis vier Jahre nach Diagnose. 1902 schrieb Dorothy Reed: „Die Krankheit ist schrecklich, man kann die Tumoren operieren, aber sie wachsen wieder schneller als zuvor und die Patienten sterben an Infektionen oder an Kachexie.“

### Strahlentherapie

Erst in den 1950iger Jahren wurde es möglich, durch die rasante Entwicklung der Ionisierenden Strahlen mit zu-

### Hodgkin's Disease 1865 → Hodgkin Lymphoma 1991

2019: A malignant Lymphoma with features of an innate immunity driven tumor – a chimera between *Infection-Inflammation and Tumor*



Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl



Abbildung 4: In den 90er Jahren wurde erkannt, dass 50 Prozent der Hodgkin-Lymphome ätiologisch mit dem Virus in Verbindung stehen.

nächst Röntgenstrahlen, dann Cobaltgeräten und später dem Linear-Accelerator (Mega-Voltage) lokalisierte Stadien der Hodgkin'schen Erkrankung zu behandeln und sogar zu heilen! Die späten, weit fortgeschrittenen Stadien III-IV mit Organbefall blieben unheilbar, 80 Prozent der jungen Patienten starben weiterhin innerhalb kurzer Zeit nach Diagnosestellung. Später, in den 1960iger bis 1980iger Jahren, wurde die Kombinations-Radio-Chemotherapie, hauptsächlich in den frühen und mittleren Stadien der Erkrankung die Domäne der Behandlung.<sup>5</sup>

### Chemotherapie wird zur Domäne der Behandlung

Während des Zweiten Weltkriegs erforschten die beiden amerikanischen Pharmakologen Louis Goodman und Alfred Gilman von der Yale Universität in den USA das Kampfmittel Senfgas, das im Ersten Weltkrieg von den kaiserlichen deutschen Truppen als Kampfgas mit dem Namen „Lost“ eingesetzt wurde.

Die Wissenschaftler waren auf dessen erstaunliche Wirkung durch einen Unglücksfall auf einem amerikanischen Kriegsschiff im Mittelmeer zufällig aufmerksam gemacht worden, als bei einem Matrosen, der ausgeprägte Lymphom-Knoten zeigte, durch den Kontakt mit dem Senfgas sämtliche Lymphknoten Schwellungen verschwanden. Diese sensationelle Entdeckung war dann der Beginn einer intensiven Erforschung des Senfgases, die später zu der Entwicklung des Medikaments Mustargen führte.

Dies war das erste Antikrebs-Zytostatikum, ein Wirkstoff, der durch alkylierende Veränderung der DNA der Krebszelle zu deren Untergang führt. In Deutschland entwickelte in den 1950iger Jahren Norbert Brock das Cyclophosphamid, ein weniger toxisches Substrat mit gleichem Wirkmechanismus wie das Mustargen. Beide Wirkstoffe wurden die Grundpfeiler der ersten wirksamen Zytostatika-Kombinationen im Kampf gegen die fortgeschrittenen, aggressiven Hodgkin-Lymphome, in den USA das MOPP-Schema, in Deutschland das COPP-Schema.

In den 1950iger und 1960iger Jahren entwickelte sich dann gleichsam ein pharmazeutischer Entwicklungssturm von neuen Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, synthetisch, semisynthetisch und von differenter Herkunft von Pflanzen oder Fischen, mit variabler chemischer Konfiguration; Adriblastin, Procarbazin, Bleomycin, später die Platin-Derivate, die Taxane und viele andere. Diese rasante Entdeckung und Produktion von neuen chemischen

Krebsmitteln führte in den USA und Europa zu der Entwicklung und Anwendung der wirksamsten Therapieprotokolle in der Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms: MOPP (deVita 1964), ABVD (Bonadonna 1974), BEACOPP (Diehl 1994).

Der Weg zur Heilung des Hodgkin-Lymphoms ging über von der Radiotherapie zur Chemotherapie, von der Monotherapie zur Kombinations-Therapie mit unterschiedlich wirksamen Substanzen in Zyklen über mehrere Tage gegeben, mit Therapieintervallen zur Restitution des Knochenmarks. Therapieintensität und Therapiedensität des Schemas wurden angepasst an die entsprechende biologische Aggressivität des Tumors. Die Radiotherapie wurde nur noch additiv gegeben auf restliche Tumoren, mit kleinen Feldern, die auf das Rest-Tumor-Volumen reduziert waren und mit niedrigeren Dosen (20-30 GY) verabfolgt wurden.

### Die Geburt der randomisierten-prospektiven Studien

In den 1950iger Jahren entstand in Stanford in den USA die wissenschaftliche Ehe eines eigenwilligen Radiotherapeuten (Henry Kaplan) mit einem ebenso selbstbewussten und intelligenten Chemotherapeuten (Saul Rosenberg). Diese Ehe gebar in nachweislich vielen dramatischen Auseinandersetzungen die fruchtbare Erkenntnis und Idee, dass nur vergleichend randomisierte, prospektive Studien glaubhafte, Evidenz fundierte Ergebnisse produzieren können. Diese Idee war bahnbrechend und setzte sich global durch und führte in den USA und in Europa zu der Gründung der großen Hodgkin-Lymphom-Studien wie SWOG, EORTC, GHSG, LYSA und anderen.

Die Erfolge dieser Studienkonzepte führten zu dem Durchbruch in den Heilungsraten von Hodgkin-Lymphomen, sogar in den disseminierten Stadien, und stiegen von anfänglich 40 Prozent auf 80 bis 90 Prozent mittels der Polychemo-Therapie-Kombinationen mit keiner oder nur geringer additiver Bestrahlung.

Als Beispiel sei hier nur die Deutsche Hodgkin Studien-gruppe (GHSG) erwähnt, die 1978 von Carl Musshoff und Volker Diehl gegründet wurde. Der Anlass für die Gründung der GHSG war der Auftrag des Bundesforschungsministeriums, in Deutschland die klinische Forschung zu fördern mit dem Ziel, eine standardisierte und verbesserte Diagnostik und Therapie für alle in Deutschland diagnostizierten Hodgkin-Lymphome zu ermöglichen. Zu diesem Zwecke entwickelten wir Dokumentationsbögen, Nachsorgestrategien,

Diagnostik- und Therapieprotokolle und luden alle Internisten, Radiotherapeuten, niedergelassenen Hämatologen und praktische Ärzte ein, sich an diesen Studien zu beteiligen.

Klinische Studien waren in Deutschland unbekannt, es galt die „eminenzbasierte“ Therapiestrategie: Richtig war, was der Professor sagte. Die Abwehr gegen Randomisierung nach dem Zufallsprinzip war unbekannt und wurde von Ärzten und Patienten als „Teufelszeug“ abgelehnt.

Im ersten Jahr rekrutierten wir drei Patienten in die Studie, im nächsten Jahr 20 und allmählich wuchs die Zahl mit den Jahren, nach geduldiger Überzeugungsarbeit und dem Wechsel der Gruppe von Hannover nach Köln. Im Jahre 2019 werden etwa 60 bis 80 Prozent aller in Deutschland diagnostizierten Hodgkin Lymphom-Patienten in die Studien aufgenommen oder zumindest nach den aktuellen Studien-Protokollen behandelt.

Mehr als 20 000 Patienten – sowohl nach Erstlinientherapie, als auch nach Rezidivtherapie – sind in den Studien-Computern dokumentiert mit allen verfügbaren Daten. In sieben Studiengenerationen wurden 21 sukzessive Studienprotokolle mit primär diagnostizierten Hodgkin-Lymphom-Patienten durchgeführt (siehe Abbildung 5). Über 250 Zentren beteiligen sich an den Studien in Deutschland, Österreich, Schweiz, Holland und Skandinavien.<sup>6</sup>

### German Hodgkin Study Group: Big Data

Yesterday 1978-2015			
First line studies with chemo-radiotherapy			
Year	generation	Name	Number of patients
1978-88	1st	HD1-3	506
1988-94	2nd	HD4-6	2035
1994-98	3rd	HD7-9	2865
1998-02	4th	HD10-12	3948
2003-08	5th	HD13-15	5171
2008-17	6th	HD16-18	4350
2016-19	7th	HD21	1051
<b>Total</b>			<b>19926</b>

Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl



Abbildung 5: Im Rahmen der Deutschen Hodgkin Studiengruppe wurden die Daten von rund 20 000 Patienten erfasst.

### GHSG-Ergebnisse der Erstlinientherapie von Hodgkin-Lymphom-Patienten mit Chemo-Radiotherapie in allen Stadien

Risk Group	Trial		PFS (%) at 5 years	OS (%) at 5 years	
First line					
Early	HD10	2x ABVD	IF-Rx 20 Gy	91,6	96,6
Intermediate	HD14	2x BEACOPPesc + 2x ABVD	IF-Rx 30 Gy	95,4	97,2
Advanced	HD18	6x BEACOPPesc	PET+ residual disease	92,2	96,2

Only about 10 % of newly diagnosed patients will relapse nowadays (in Germany) and then face a poorer prognosis.



Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl

Abbildung 6: Die Heilungsraten mit Hilfe der vorhandenen Therapiesäulen ermöglichen ein Progression Free Survival von bis zu 90 Prozent.

### Erfolge und Misserfolge

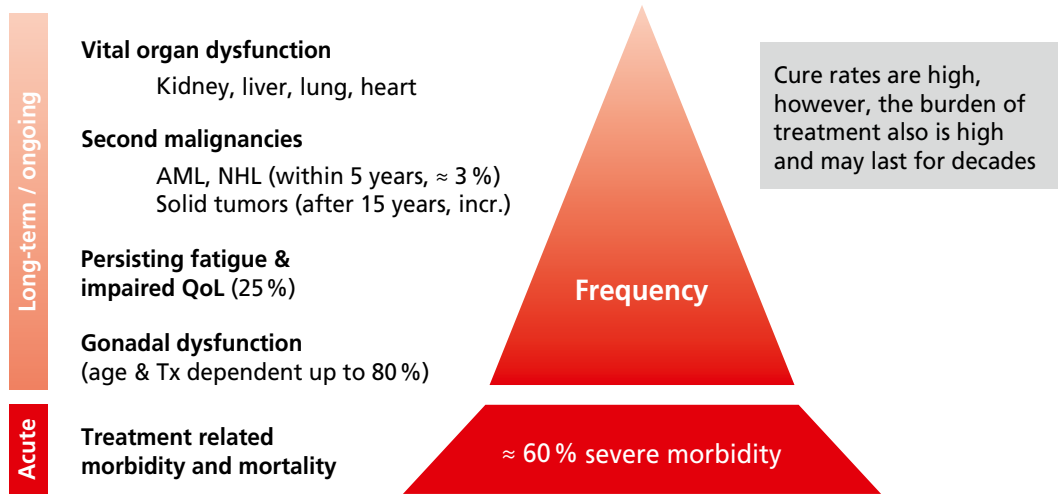
Die Heilungsraten mit den bisher zur Verfügung stehenden Therapiesäulen: Radiotherapie, Chemotherapie oder die Kombination von beiden resultierte in ungeahnt hohen Raten an Tumorfreiheit (Progression Free Survival = PFS) von 90 Prozent und noch besseren Überlebensraten (Overall Survival = OS) von 98 Prozent, ein Ergebnis, das bei Krebserkrankungen im Erwachsenenalter sonst nur bei Patienten mit Hodentumoren erreicht wird (Abbildung 6).

Der Tribut, der gezahlt wird für diese enormen Erfolge, ist die durch die Intensität und Aggressivität der Poly-Chemotherapie resultierende Toxizität in Form von akuten und späten Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit wie Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Infektionen, Infertilität, Zweitneoplasien wie AML, MDS und Solide Tumoren und den Spätfolgen mit Störungen der Organfunktionen von Herz, Niere und Lunge (siehe Abbildung 7).

Neben diesen somatischen toxischen Nebenwirkungen der bisherigen Chemo-Radiotherapie werden den Patienten enorme psychosoziale Belastungen auferlegt, einerseits schon durch den Schock der Krebsdiagnose und nachfolgend durch die Therapielast mit seelisch-kognitiven Einschränkungen wie Fatigue, Depressionen, verminderter geistiger Leistungsfähigkeit („chemo-brain“), Konzentrationschwäche und Gedächtnisverlust.

Bei diesen jungen Hodgkin-Lymphom-Patienten treten häufig soziale und finanzielle Belastungen, und vor allem

### Spektrum der toxischen akuten und späten Nebenwirkungen der Chemo-Radiotherapie in Bezug auf Morbidität und Letalität



Quelle: Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Diehl



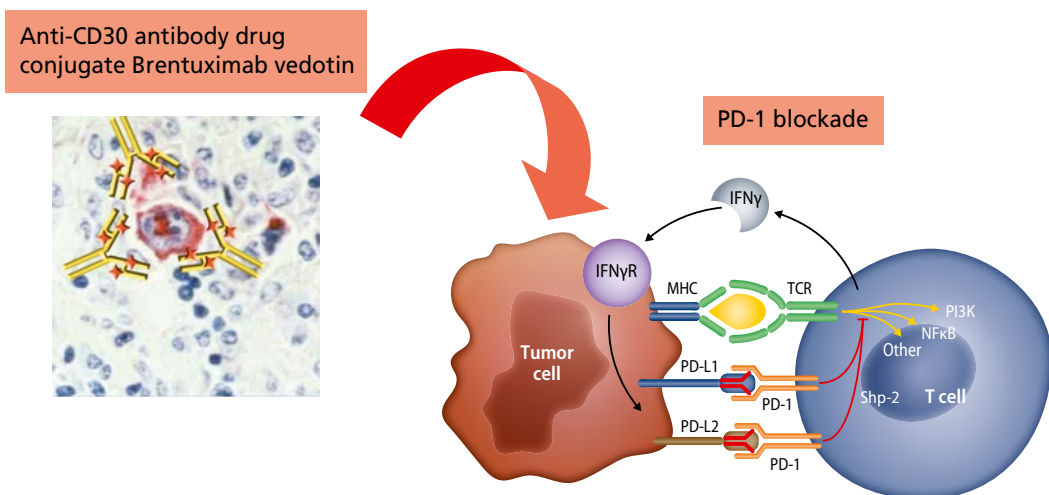
Abbildung 7: Die Aggressivität der Therapie resultiert in einer Vielzahl von akuten und langfristigen Nebenwirkungen.

sexuelle und Partnerschaftsprobleme auf. Mehr noch belastet, vor allem die Patientinnen, die ungeklärte Frage nach möglichem, oft sehnlichst herbeigewünschtem eigenem Nachwuchs. 80 bis 90 Prozent der jungen männlichen Patienten werden infertil unter der aggressiven Chemotherapie, 40 bis 50 Prozent der jungen Mädchen/Frauen.

#### Die Zukunft

Die Entdeckung und Beschreibung des CD30-Antigens auf den L428-in vitro H-RS-Zellen 1978 von der Kieler Gruppe um Harald Stein und unserer Gruppe in Köln bedeutete einen Meilenstein. Das CD30-Antigen wurde zum Hodg-

### Der Weg von der Chemo-Radiotherapie hin zur "gezielten-Chemotherapie" und der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren



Quelle: Brahmer et al N Engl. J Med 2012;366:2455; Topalian et al N Engl J Med 2012; 366:2443–54



Abbildung 8: Ein weiterer Schritt in der Entwicklung: Die den gesamten Organismus belastende Chemo-Radiotherapie ist durch die Immun-Chemotherapie ersetzt worden. Die nächste Stufe ist die reine Immuntherapie.

kin Lymphom Ziel-Antigen, das wegen seiner Selektivität geeignet war für die Möglichkeit zur Präzisionstherapie. Unsere eigenen CD30-Antikörper töteten die HRS-Zellen nicht, aber dienten als wertvolle Signal-Antikörper für die Immunhistologie.<sup>7</sup>

Es dauerte 38 Jahre, bis ein sehr erfindungsreicher Chemiker, Peter Senter in Seattle bei Seattle-Genetics, den Traum von Ehrlichs „Zauberkugel“, dem Magic Bullit, erfüllte, wobei Ehrlich damals forderte: „Wir müssen zielen lernen.“ Peter Senter zielte mit dem „Magic Bullit“, einem Antibody-Drug-Conjugate (ADC), dem Brentuximab Vedotin, auf das CD30-Antigen der HRS-Zelle, wobei er über einen stabilen Linker das Vinca-Alcaloid Auristatin, eine toxische „Bombe“, an den Antikörper hängte. Der CD30-Antikörper dockt über den CD30-Rezeptor an die HRS-Zelle an, im Zellinnern wird das Auristatin freigesetzt und hemmt, an das Tubulin gebunden, die Zellteilung.

Die Tumorzelle stirbt und mit ihr die von der HRS-Zelle abhängigen „Bystander“-Zellen. Die klinischen Ergebnisse der ersten Phase I-II-Studien waren sensationell, und zum ersten Mal konnten rezidierte, chemo-, radiotherapie-resistente Hodgkin-Tumoren erfolgreich behandelt werden und die Ergebnisse zu dauerhaften Remissionen führen.<sup>7</sup> Effektive, den Patienten und den gesamten Organismus belastende Chemo-Radiotherapie wurde ersetzt durch Immun-Chemotherapie und führte bald zu der nächsten Stufe, der reinen Immuntherapie (siehe Abbildung 8).

Hierbei wird es zum ersten Mal möglich, körpereigene Immunwaffen, die zytotoxischen spezifischen Killerzellen, T-Zellen, NK-Zellen und spezifische Makrophagen aus ihrem Dornröschenschlaf zu befreien und zu Präzisionswaffen zu machen indem man die „Check-Point-Inhibitoren“ einsetzt um intelligente Abwehrwälle (PD1-Liganden, PD1-Rezeptoren) außer Gefecht zu setzen.

Ein Hoffnungsschimmer bedeutet diese weniger toxische, zielgerichtete Präzisionsstrategie, die schon seit zwei Jahren in der GHSG in mehreren Studien angewandt wird, indem für die Patienten spürbar geringer belastende, aber gleich- oder stärker wirksame Immuntherapien zur Anwendung kommen. Probleme sind die Kosten der sehr teuren innovativen Therapien und die richtige prädiktive Selektion der Patienten, die von dieser sehr selektiven Präzisionstherapie am meisten profitieren würden.

E-Mail-Kontakt: volker-diehl@gmx.de

## Referenzen:

1. Diehl Volker: The bridge between patient and doctor: The shift vom CAM to integrative medicine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.:320-5; (2009)
2. Annette Bopp, Delia Nagel, Gerd Nagel: „Was kann ich selbst für mich tun – Patientenkompetenz in der modernen Medizin“. Verlag Rüffer & Rub Zürich 2005
3. Antonovsky A: Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit. Deutsche erweiterte Ausgabe von A. Franke. Tübingen: dgvt-Verlag 1997.
4. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V PART I: Hodgkin's Lymphoma - Molecular biology of Hodgekin and Reed Sternberg Cells.Lancet Oncol 2004; 5: 11-8.
5. Diehl V, Thomas RK, Re D: Hodgkin's Lymphoma - Diagnosis and treatment. Lancet Oncol 2004; 5: 19-26.
6. Evens AM, Hutchings M, Diehl V.: Treatment of Hodgkin Lymphoma: The past, present and future. Nat Clin Pract Oncol. Sep;5(9):543-56 (2008).
7. Eichenauer DA, Böll B, Diehl V: Pharmacotherapy of Hodgkin Lymphoma: Standard approaches and future perspectives. Expert Opin Pharmacother. Jun;15(8):1139-51 (2015).

## PROF. DR. H.C. VOLKER DIEHL

*Prof. Dr. Volker Diehl, Jahrgang 1938, 1958 bis 1964 Studium der Medizin in Marburg, Wien, Freiburg. 1966-1967 Research Fellow am Childrens Hospital bei Werner Henle und Harald zur Hausen, Philadelphia, USA. 1968 Flying Doctor Service in Ost-Afrika, Nairobi, Kampala, Arbeit mit Denis Burkitt, Kampala. 1969 bis 1972 Radiumhemmet, Karolinska Sjukhuset Stockholm, Schweden, Ausbildung in Radiotherapie, Medizinischer Onkologie. Ausbildung Innere Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover, 1973 bis 1982. Gründung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) im Jahr 1978. 1983 bis 2004 Direktor der Klinik I Innere Medizin, Universität zu Köln. 2005 bis 2007 Gründungsdirektor des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT-Heidelberg). 2019 Arbeit am Kilimanjaro Christian Medical Center (KCMC) in Moshi /Tansania. Doctores honoris causa 2002 Athen, 2005 Heidelberg, 2016 Prag.*

