

V. Diehl¹ · J. Wolf¹ · R. Walshe¹ · H. Tesch¹ · M. Löffler²

¹ Klinik I für Innere Medizin, Universität Köln

² Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig

Die Therapie des Morbus Hodgkin

Optimierung über vier Studiengenerationen

Zum Thema

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung und Optimierung von Therapiestrategien für das Hodgkin-Lymphom innerhalb der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) in den letzten 20 Jahren. Rekrutierte die DHSG im Jahr 1980 gerade 20 Patienten in 8 Behandlungszentren, so waren es im Jahr 1998 schon mehr als 700 Patienten in über 300 Zentren in Deutschland und im europäischen Ausland. Innerhalb dieser Zeit wurden Hodgkin-Patienten streng stadienadaptiert in 3 Studiengenerationen innerhalb prospektiv randomisierter Therapiestudien behandelt. Die 4. Studiengeneration wurde in diesem Jahr aktiviert. Der Schwerpunkt der Therapieoptimierung in den frühen und intermediären Stadien war die Reduktion der Toxizität der Strahlentherapie unter Beibehaltung der guten Therapieergebnisse. Das Bemühen in den fortgeschrittenen Stadien galt der Verbesserung der unbefriedigenden Therapieergebnisse. Durch die Entwicklung einer Zeit- und Dosisintensivierten Therapie gelang hier in der 3. Studiengeneration erstmals ein therapeutischer Durchbruch für diese Patienten. Ein großes Anliegen der Studie war von Beginn an die Qualitätssicherung. Hierfür waren neben der Arbeit der Studienzentrale insbesondere die Einrichtung einer Referenzpathologie und einer Referenzstrahlentherapie entscheidend. Diese Gremien hatten entscheidenden Anteil daran, daß im Rahmen der bisherigen Studiengenerationen der DHSG die Qualität der Behandlung flächendeckend zwischen den einzelnen Zentren angeglichen werden konnte.

Schlüsselwörter

Studien, klinische · M. Hodgkin, Therapie

Historische Entwicklung

1832 beschrieb der englische Pathologe Thomas Hodgkin erstmals in seinem Artikel „On Some Morbid Appearances of the Absorbend Glands and Spleen“ Lymphknotenvergrößerungen, die in Zusammenhang mit einer Vergrößerung der Milz auftraten. Um die Jahrhundertwende identifizierten der österreichische Pathologe Carl Sternberg und die amerikanische Pathologin Dorothy Reed in diesen Lymphomen die typischen Hodgkin/Reed-Sternberg Zellen und ermöglichten so eine sichere und reproduzierbare Diagnostik dieser Erkrankung, insbesondere in Abgrenzung zur Tuberkulose und zur Syphilis.

Allerdings verlief der M. Hodgkin noch bis in die 60er Jahre dieses Jahrhunderts zumeist tödlich. Lediglich ein Teil der Patienten mit lokalisiertem Befall, die der Strahlentherapie zugeführt wurden, konnte geheilt werden. Eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse der Strahlentherapie wurde in der Folge durch die Einführung neuer Bestrahlungsmodalitäten (Hochvolt-Bestrahlung, Linearbeschleuniger) und durch den Einsatz der Großfeldtechnik [16] erzielt. Erstmals wurden hiermit auch einige Patienten im Stadium III geheilt. Patienten mit disseminierter Erkrankung hatten vor Einführung der Polychemotherapie i.d.R. eine infauste Prognose (Abb. 1).

Zwar war schon kurz nach dem 2. Weltkrieg beobachtet worden, daß das Nitrogen Mustard beeindruckende Remissionen in Hodgkin-Patienten hervorrufen konnte, diese waren jedoch nur von kurzer Dauer [11]. Eine dramatische Verbesserung wurde hier durch

das von de Vita und Mitarbeitern am National Cancer Institute der Vereinigten Staaten entwickelte MOPP-Regime (Mechlorethamin, Oncivin, Procarbazin, Prednisolon) mit einem Rezidivfreien Langzeitüberleben von 66% erreicht [18]. In Deutschland wird anstelle des Mechlorethamin Cyclophosphamid mit gleichen Resultaten bei weniger Nebenwirkungen verwendet.

Auf der Suche nach nicht kreuzresistenten Therapieschemata wurde von der Arbeitsgruppe um Bonnadonna in Mailand das ABVD-Schema (Adriblastin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) entwickelt [3]. Trotz höherer Remissionsraten und eines günstigeren Toxizitätsprofils war dieses Schema bezüglich des Langzeitüberlebens dem MOPP-Schema nicht überlegen. Dies bedeutete, daß noch immer ca. 50% der Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin sterben mußten. Erst in den letzten Jahren konnten neue, dosisintensivierte Strategien der Polychemotherapie mit dem Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren auch die Heilungsraten dieser Patienten signifikant verbessern.

Die Anfänge der DEUTSCHEN HODGKIN LYMPHOM STUDIENGRUPPE (DHSG)

Die Verbreitung prospektiver, randomisierter klinischer Studien war in Deutschland, verglichen mit Nordamerika und Teilen Europas, bis in die späten 70er Jahre gering. Konsequenz die-

Prof. Dr. V. Diehl
Klinik I für Innere Medizin, Universität zu Köln,
Joseph-Stelzmann-Straße 9, D-50924 Köln

Übersicht

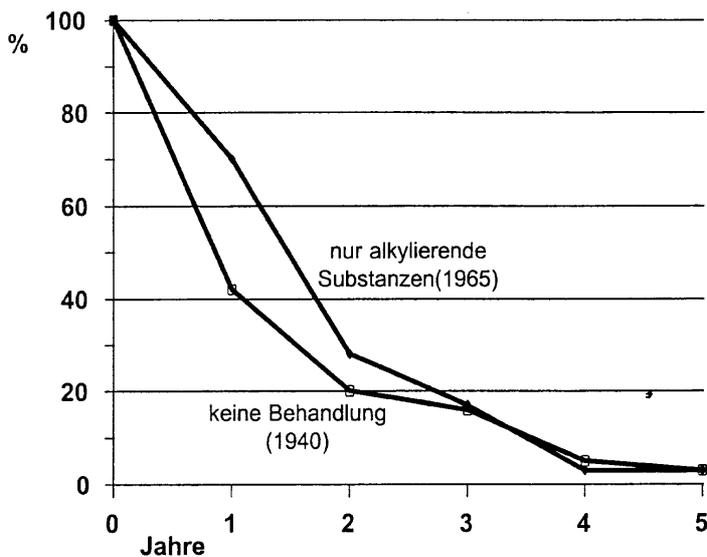


Abb. 1 ▲ Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom bis 1965

ser Situation war die international nicht wettbewerbsfähige Position der deutschen klinischen Forschung. Angesichts dieser Ausgangslage fand im Jahre 1978 auf Initiative der Bundesregierung auf Schloß Reisingburg bei Ulm eine Bedarfsermittlung zur Durchführung klinischer Studien auf folgenden Gebieten statt: Herz-/Kreislaufkrankungen, Krebserkrankungen, psychische Krankheiten und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Die Leitung der Gespräche, an denen Kliniker und Forscher der betreffenden Schwerpunkte der Inneren Medizin sowie der Pädiatrie und der Psychiatrie eingeladen wurden, lag bei Professor Fliedner. Als Ergebnis dieser Unterredungen erhielten einzelne Experten den Auftrag, im Rahmen des Programmes „Forschung und Entwicklung im Dienste der Gesundheit“ des Bundesministeriums für Forschung und Technologie (BMFT) klinische Studien zu initiieren.

Diese Initialzündung hat besonders im Bereich der pädiatrischen Onkologie und der Hämato-Onkologie Früchte getragen. Hier entstanden klinische Studien, die heute weltweit hohe Anerkennung genießen (Tabelle 1). Eine der damals begonnenen Studien betraf das Hodgkin Lymphom und wird seit 1978, dem Jahr der Gründung der DEUTSCHEN HODGKIN LYMPHOM STUDIENGRUPPE (DHSG) von einem der Autoren (VD) geleitet. In Kooperation mit den Professoren Musshoff, Gerhartz und Brücher wurden die ersten Studien,

HD1 bis HD3, geplant und in enger Kooperation zwischen Internisten und Radiotherapeuten durchgeführt.

Nebenziel der prospektiven Studien war, eine flächendeckend qualitätsgleiche Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten in allen Stadien des Hodgkin Lymphoms in der Bundesrepublik Deutschland zu erreichen. Während in den ersten Jahren pro Jahr etwa 20 Patienten in die Studien eingeschlossen wurden, konnte ab 1983 eine Zunahme der Rekrutierung und eine größere Akzeptanz im klinischen und wissenschaftlichen Umfeld mit einer höheren Kooperationsbereitschaft

verzeichnet werden. Heute, im Jahre 1998, nehmen an den Studien der DHSG 314 Behandlungszentren innerhalb Deutschlands und des europäischen Auslandes teil. Die Rekrutierung beträgt derzeit über 700 Patienten pro Jahr bei bis heute mehr als 5500 eingeschlossenen Patienten. Tabelle 2 zeigt die Entwicklung seit Gründung der DHSG. Wir schätzen, daß heute ca. 70% aller Hodgkin-Neuerkrankungen nach Studienprotokollen der DHSG behandelt werden. Durch diese hohe Partizipation an der Studie konnte die Zielsetzung der Standardisierung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge innerhalb von 20 Jahren in hohem Maße erreicht werden.

Zielsetzung der DHSG

Hier können 3 Ebenen unterschieden werden, die in Tabelle 3 dargestellt sind. Die erste Ebene umfaßt die quantitative und qualitative Messung der erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Therapiestrategien. Erwünschte Wirkungen sind neben der Heilung und einem möglichst langen tumorfreien Überleben auch eine hohe Lebensqualität nach der Behandlung. Gerade der letzte Aspekt wird in den aktuellen Therapiestudien (HD10 bis HD12) zunehmend berücksichtigt.

Auf der zweiten Ebene werden – basierend auf den im ersten Schritt ermittelten Therapiewirkungen – spezifische Behandlungsstrategien für einzel-

Tabelle 1
Wichtige deutsche hämatonkologische und pädiatrisch-onkologische Studiengruppen

Studie	Studienleitung
ALL	Hoelzer, Frankfurt
ALL Rezidiv	Freund, Rostock
AML	Büchner, Münster
CML	Hehlmann, Mannheim
Hodgkin Lymphom	Diehl, Köln
NHL	Pfreundschuh, Homburg
	Schmitz, Kiel
	Hiddemann, Göttingen
AML (Kinder)	Ritter, Münster
	Creutzig, Hannover
Hodgkin Lymphom (Kinder)	Schellong, Münster
Keimzell-Tumoren (Kinder)	Göbel, Düsseldorf
Ewing-Sarkom (Kinder)	Jürgens, Münster
Neuroblastom (Kinder)	Berthold, Köln
Nephroblastom (Kinder)	Graf, Homburg (Saar)

Tabelle 2

Zunahme von rekrutierten Patienten und Behandlungszentren innerhalb der DHSG

Jahr	Patientenrekrutierung pro Jahr	Anzahl der Behandlungszentren
1980	20	8
1983	60	22
1986	120	55
1988	250	75
1991	400	106
1996	600	184
1998	>700	314

Tabelle 3

Zielsetzungen im Rahmen klinischer Studien am Beispiel der DHSG

1. Qualitative und quantitative Messung von erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Therapie
2. Maßgeschneiderte Therapie durch stadienbezogene Therapiestrategien
3. Forschungs- und Versorgungsorientierung

ne Patientengruppen (lokalisierte, intermediäre und fortgeschrittene Stadien, s.u.) etabliert. Hier wird im Sinne eines integrativen Konzeptes zunehmend bereits bei der Festlegung der Primärtherapie auch das spätere Auftreten von Rezidiven und Sekundärneoplasien berücksichtigt [25].

Die dritte Ebene umfaßt wichtige forschungs- und versorgungsorientierte Aspekte wie die Standardisierung und Kontrollierbarkeit von Diagnostik, Therapie und Nachsorge und die Generierung erkenntnisbezogener und reproduzierbarer Therapien im Sinne der „evidence based medicine“. Angesichts der Verknappung finanzieller Ressourcen im deutschen Gesundheitssystem erlangen auch ökonomische Aspekte innerhalb dieser Zielebene eine immer höhere Bedeutung (siehe hierzu auch den Beitrag von Walshe und Diehl in diesem Heft).

Organisatorischer Aufbau der DHSG und Qualitätssicherung

Zahlreiche Organisationsbereiche teilen sich ihre unterschiedlichen Aufgaben in enger Abstimmung mit der als Dreh- und Angelpunkt fungierenden Studienzentrale in Köln (Abb. 2). Die Studienzentrale ist der primäre Ansprechpartner für Ärzte, die Hodgkin-Patienten behandeln. Diese Beratung

geschieht unabhängig von der Teilnahme an der Studie. Hier erfolgt auch die patientenbezogene Datenerfassung und -aufbereitung. An sie angeschlossen sind die Studienleitung und -kommission, welche Grundsatzentscheidungen treffen und mittels der biometrischen Abteilung Auswertungen vornehmen. Über die Studienzentrale wird auch die Koordination der wissenschaftlichen Begleitstudien vorgenommen und der Kontakt zu den Referenzpathologen und -strahlentherapeuten gehalten.

Die Referenzpathologie nimmt im Rahmen der Qualitätssicherung (Abb. 3) eine entscheidende Rolle ein. Da die

Diagnose der Hodgkin-Lymphome, insbesondere der histologischen Subtypen, und mitunter auch die Abgrenzung von Non-Hodgkin Lymphomen problematisch sind, bietet die Etablierung spezialisierter Referenzzentren die einzige Möglichkeit, eine flächendeckende Optimierung der Diagnostik zu erzielen. Die Bedeutung dieser Qualitätssicherungsmaßnahme zeigt sich eindrucksvoll in den nicht seltenen Diagnoseunterschieden zwischen Primär- und Referenzhistologie.

Auch die Referenzstrahlentherapie nimmt durch Erstellung der Therapiepläne und Begutachtungen der Therapiedurchführung eine wichtige qualitätssichernde Funktion ein.

Festlegung von Therapiegruppen

Im Gegensatz zu den Non Hodgkin Lymphomen ist die Art (Bestrahlung und/oder Chemotherapie) und Intensität der Therapie des M. Hodgkin streng stadienadaptiert. Die Stadieneinteilung wird nach der (modifizierten) Ann Arbor Klassifikation vorgenommen, die auf der Anzahl der Befälle, ihrer Beziehung zum Zwerchfell sowie dem Vorliegen von Organbefall beruht. Das Suffix A bzw. B bezeichnet das Vorliegen einer B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme). Ein klinisches Stadium (CS) wurde ohne, ein pathologisches Stadium (PS) mit diagnostischer Laparotomie (s.u.) festgelegt.

Aufgrund der Beobachtung, daß das Vorliegen bestimmter klinischer Risikofaktoren die Prognose von Patienten mit frühen Stadien der Erkrank-

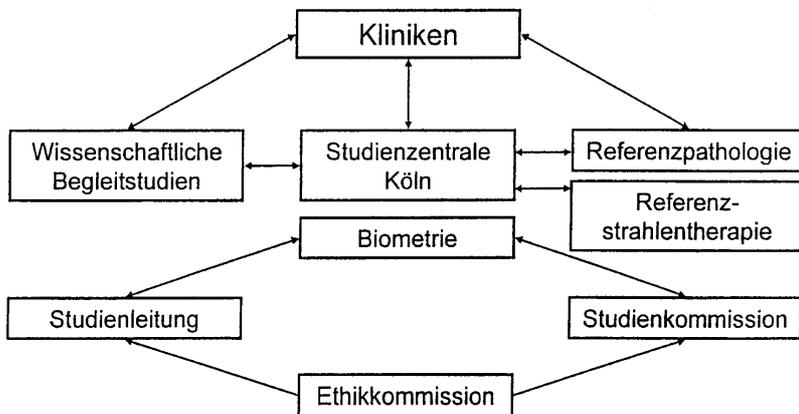


Abb. 2 ▲ Aufbau der DHSG

Qualitätssichernde Gremien der DHSG

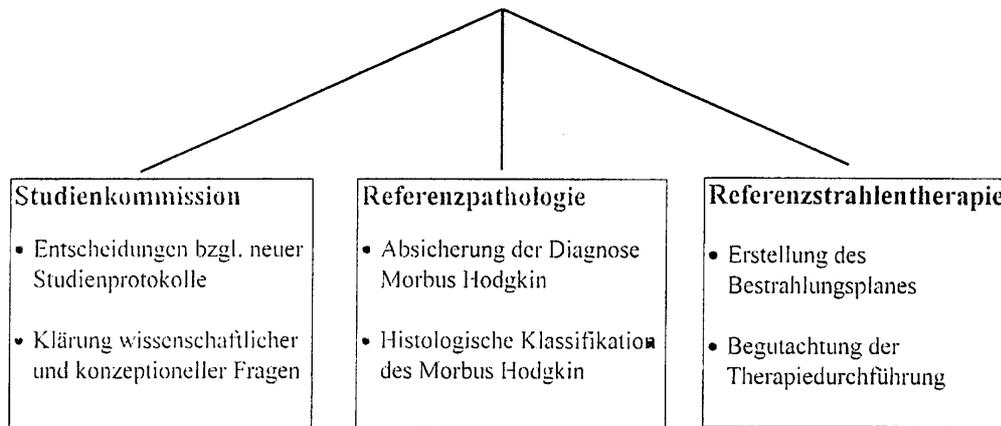


Abb. 3 ◀ Qualitätssichernde Gremien der DHSG

kung (I, II, IIIA) signifikant verschlechtert, unterscheiden zahlreiche Studiengruppen noch ein intermediäres Stadium. Als Risikofaktoren sind in der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe definiert: großer Mediastinaltumor, massiver Milzbefall, Extranodalbefall, hohe BSG und/oder Befall von 3 oder mehrerer Lymphknotenarealen (Tabelle 4).

Im folgenden Abschnitt sollen kurz die Entwicklungen für die einzelnen Therapiegruppen innerhalb der drei Studiengenerationen in den 20 Jahren seit Bestehen der DHSG aufgezeigt werden (vgl. Tabelle 4).

Therapie der limitierten Stadien

Allgemeine Erwägungen

Die limitierten Stadien umfassen die klinischen Stadien I und II ohne Risikofaktoren. Obligat zur Sicherung dieser Stadien war früher die diagnostische Laparotomie. Diese beinhaltete eine ausführliche Lymphknotenbiopsie, die Splenektomie sowie die Leberkeilresektion. Rationale war der Ausschluß eines okkulten infradiaphragmalen Befalls bei Patienten in limitierten Stadien, der in ca. 25% vorliegt. Die diagnostische Laparotomie hat allerdings eine beträchtliche Morbidität und Letalität. Ihr Stellenwert wurde in der H6-Studie der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) überprüft. Patienten in lokalisierten Stadien ohne Risikofaktoren wurden randomisiert entweder einer diagnostischen Laparotomie unterzogen und in Abhängigkeit vom Ergebnis nur bestrahlt

oder kombiniert (Strahlen- und Chemotherapie) behandelt oder aber ohne Laparotomie ausschließlich mit Bestrahlung unter Einbeziehung der Milz behandelt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Überleben [7]. Daher wird in den laufenden Studien der DHSG die diagnostische Laparotomie nicht mehr empfohlen.

In den frühen Stadien I und II ohne klinische Risikofaktoren galt lange Zeit die alleinige Strahlentherapie als Goldstandard. Mit einer „extended field“ (EF)-Bestrahlung (30 Gy–44 Gy) liegt die Rate der kompletten Remissionen (CR) über 90%. Das Langzeitüberleben beträgt ca. 90% [15]. Allerdings liegt das Rezidiv-freie Überleben signifikant niedriger. 25%–30% der Patienten erleiden ein Rezidiv. Der größte Teil dieser Patienten wird dann durch eine effektive

zweite Chemotherapie geheilt. Eine Verbesserung der Therapie der frühen Stadien bezüglich des Überlebens ist angesichts der bereits erzielten exzellenten Therapieergebnisse kaum möglich. Verbesserungen sind jedoch unter zwei Gesichtspunkten anzustreben: Verringerung der Toxizität der EF-Bestrahlung und Senkung der häufigen Rezidive durch eine der Strahlentherapie vorgeschaltete Chemotherapie. Dies sind Strategien, die in der 3. Studiengeneration der DHSG bereits erfolgreich durchgeführt wurden.

Die Senkung von Bestrahlungsdosis und Feldgröße erscheint gerade unter dem Aspekt der Zweitneoplasien von großer Dringlichkeit. Die International Database on Hodgkin's Disease (IDHD) berichtete nach der Analyse von 12.411 Hodgkin-Patienten über ei-

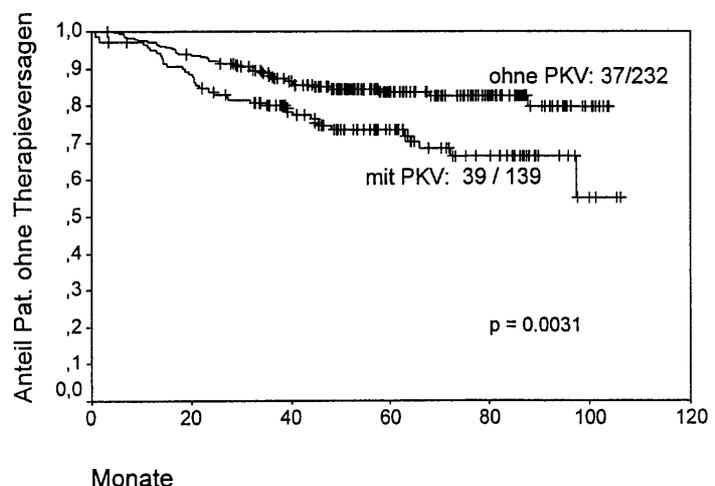


Abb. 4 ▲ Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von Protokollverstößen bei der Strahlentherapie innerhalb der HD4 Studie

Tabelle 4

Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (DHSG); Risikofaktoren: Großer Mediastinaltumor (a), massiver Milzbefall (b), extranodaler Befall (c), hohe BSG (d) und \geq drei Lymphknotenareale (e)

Therapiegruppen	Klinische Stadien	Therapie-Generationen	Studie	Patienten	Therapieziele
Frühe Stadien	I & II ohne Risikofaktoren (Risikofaktor=RF)	Erste: 1978–1988	HD0	120	Etablierung von Standards
		Zweite: 1988–1992	HD4	400	Reduktion der Strahlendosis
		Dritte: 1993–1998	HD7	650	Verbesserung der Rezidivfreiheit
		Vierte: 1998→	HD10	a b 1.5.98	Reduktion der Kurz-/Langzeittoxizität bei gleicher Therapieeffizienz
Mittlere (intermediäre) Stadien	I & II _a mit RF (a–e) II _b mit RF (d, e) III _a ohne RF	Erste: 1978–1988	HD1	180	Reduktion der Strahlendosis/-Toxizität
		Zweite: 1988–1992	HD5	1020	Verbesserung der Therapieergebnisse/ Rezidivfreiheit
		Dritte: 1993–1998	HD8	1140	Reduktion des Strahlenfeldes/-Toxizität
		Vierte: 1988→	HD11	a b 1.5.98	Gleiche Wirkung – Reduktion der Gesamtoxizität
Fortgeschrittene Stadien	II _b mit RF (a bis c) III _a mit RF (a–e) alle III _b & IV	Erste: 1983–1988	HD3	288	Konsolidierung: RT oder CT?
		Zweite: 1988–1992	HD6	600	Verbesserung des tumorfreien Überlebens (schnell alternierende CT)
		Dritte: 1993–1998	HD9	1280	Verbesserung der Therapieergebnisse: Dosis-Zeitintensivierung
		Vierte: 1998→	HD12	in Vorbereitung	Gleiche Ergebnisse – Reduktion der Toxizität
5678					

ne kumulative Inzidenz von ca. 18% nach 20 Jahren für die Entwicklung einer Zweitneoplasie [14]. Ähnliche Werte wurden von der Stanford Gruppe publiziert [24]. Während in diesen Untersuchungen das Risiko für eine sekundäre Leukämie stark abhängig von einer vorangegangenen Chemotherapie war, konnte das erhöhte Risiko für solide Tumoren, die den überwiegenden Anteil der Zweitneoplasien ausmachen, hauptsächlich der Strahlentherapie oder der kombinierten Radio-/Chemotherapie zugeschrieben werden. Dramatisch erhöht ist das Risiko, ein Mamma-Karzinom zu entwickeln, bei Frauen, die im Alter unter 30 Jahren eine Mantelfeldbestrahlung erhalten [12].

Studiengenerationen der DHSG

Erste Generation – HD0

Das von 1983 bis 1988 laufende Beobachtungsprotokoll HD0 war nicht als Studie konzipiert. Es diente der Standardisierung der strahlentherapeutischen Technik bei der „extended field“ (EF) Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 40 Gray (Gy). Hierbei wurden die befallenen Lymphknotenregionen sowie die benachbarten, nicht befallenen

Regionen („extended field“), z.B. als Mantelfeld (alle supradiaphragmalen Lymphknoten mit Ausnahme der hochzervikalen) oder umgekehrtes Y-Feld (mesenteriale, paraaortale, iliaceale und inguinale Lymphknoten), der Bestrahlung unterzogen. Aus heutiger Sicht wäre bereits 1983 die Randomisierung innerhalb einer prospektiven Studie, wie sie dann die HD4-Studie darstellte, vorteilhaft gewesen.

Zweite Generation – HD4

Die HD4 Studie rekrutierte von 1988 bis 1994 400 laparotomierte Patienten in den Stadien CS I und II ohne Risikofaktoren. Verglichen wurde eine EF-Bestrahlung mit 40 Gy als Standardtherapie mit einer EF-Bestrahlung mit 30 Gy und Aufsättigung der befallenen Regionen (involved field; IF) um 10 Gy. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren beträgt die Überlebensrate 95%; die rezidivfreie Überlebensrate (RFS) beträgt 81% ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Auch wenn die Häufigkeit von Spätrezidiven noch nicht beurteilt werden kann, zeigt dieses Ergebnis, daß die Reduktion der Strahlendosis im EF ohne nachteiligen Einfluß auf die Therapieergebnisse möglich ist.

Abbildung 4 zeigt darüberhinaus deutlich, wie wichtig Qualitätskontrollen der strukturellen und prozeduralen Therapiedurchführung innerhalb einer großen multizentrischen Studie sind, in der mehr als 300 Studienzentren mit Chemotherapeuten, Strahlentherapeuten, niedergelassenen Onkologen und Ärzten in Krankenhäusern der ersten Versorgungsstufe teilnehmen. Die Abbildung zeigt, daß in den Fällen, in denen das Strahlentherapiepanel (5 Radiotherapie-Experten RT) einen Protokollverstoß (PKV) nachgewiesen hatte, das Patientenkollektiv mit erfolgten Protokollverstößen ein signifikant schlechteres, tumorfreies Überleben hatte, als das protokollkonform behandelte Vergleichskollektiv. Der Therapeut erwies sich demnach als ein signifikanter Risikofaktor für den Patienten.

Dritte Generation – HD7

In der Nachfolge der HD4 Studie rekrutierte die HD7 Studie seit 1994 650 Patienten, bei denen die diagnostische Laparotomie nicht mehr gefordert wird (s.o.) in den Stadien CS I und II ohne Risikofaktoren. Im Standardarm wurden die Patienten ausschließlich bestrahlt (30 Gy EF plus 10 Gy IF), im experimentellen Arm wird der identi-

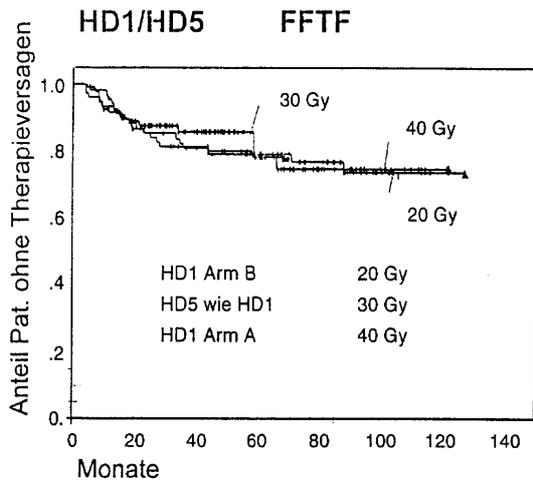


Abb. 5 ◀ Überlebenskurven aus den Studien HD1 und HD5

schen Bestrahlung eine Chemotherapie, bestehend aus 2 Zyklen ABVD, vorgestellt. Ziel ist die Senkung der hohen Rezidivrate durch die vorgeschaltete Chemotherapie. Eine präliminäre Analyse nach Beendigung der Patientenrekrutierung (3/98) zeigt eine deutliche Überlegenheit des Therapiearmes mit 2xABVD für das tumorfreie Überleben, nicht jedoch für das Gesamtüberleben.

In diesem Jahr wurde mit HD10 die Nachfolgestudie von HD7 aktiviert. Hier wird die Reduktion der therapiebedingten Toxizität unter Beibehaltung der guten Therapieergebnisse der Vorstudien angestrebt. Hierzu wird generell eine kombinierte Behandlungsmodalität gewählt und auf die EF-Bestrahlung verzichtet. Randomisiert wird zwischen jeweils zwei oder vier Kursen Chemotherapie (ABVD) und zusätzlich 30 Gy oder 20 Gy IF-Bestrahlung.

Therapie der intermediären Stadien

Allgemeine Erwägungen

Diese Gruppe umfaßt allgemein die Patienten in den Stadien I und II, welche Risikofaktoren aufweisen. International ist die Zuteilung der Patienten zu dieser Gruppe sowie die Definition der Risikofaktoren nicht einheitlich. Aufgrund der Beobachtung, daß diese Patienten mit der Strahlenbehandlung alleine unzureichend behandelt werden [20], ist der heutige Standard die Kombination von Polychemotherapie (i.d.R. 2 Zyklen COPP/ABVD oder 4 Zyklen ABVD) mit nachfolgender Bestrahlung, zumeist im

„extended field“. Mit dieser Strategie wird ein Langzeitüberleben von ca. 80% erreicht [21].

In der DHSG schließen die intermediären Stadien Patienten mit den Stadien IA/B und IIA mit einem der o.g. klinischen Risikofaktoren, Patienten im Stadium IIB mit den Risikofaktoren hohe BSG und Befall von mindestens 3 Lymphknotenarealen sowie Patienten im Stadium IIIA ohne Risikofaktoren ein.

Studiengenerationen der DHSG

Erste Generation – HD1

In der HD1-Studie wurden zwischen 1983 und 1988 180 Patienten in intermediären Stadien rekrutiert. Die Therapie bestand aus 2 Doppelzyklen COPP/ABVD. Danach wurde randomisiert zwischen einer EF-Bestrahlung von 40 Gy und einer EF-Bestrahlung von 20 Gy sowie einer Aufsättigung im IF um 20 Gy (20 Gy EF+20 Gy IF). Das Langzeitüberleben dieser Patienten beträgt 80%. Beide Bestrahlungsvarianten erwiesen sich als gleichwertig bezüglich des tumorfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (SV=survival) (Abb. 5).

Zweite Generation – HD5

In der Nachfolgestudie HD5 wurden von 1988 bis 1992 1020 Patienten in intermediären Stadien zwischen zwei Doppelzyklen COPP/ABVD und dem schnell alternierenden Schema COPP+ABV+IMEP randomisiert. In beiden Armen folgte auf die Chemotherapie eine EF Bestrahlung von 30 Gy unter Aufsättigung der Bulk Regionen auf

40 Gy. Die Überlebensrate liegt bis jetzt bei 90%. Ein Unterschied zwischen beiden Therapiearmen ist nicht aufgetreten.

Ein Vergleich der Strahlendosen, die im „extended field“ in den Studien HD1 und HD5 gegeben wurden, nämlich 40 Gy versus 20 Gy (HD1) und 30 Gy (HD5) nach ausreichender Chemotherapie (2x COPP/ABVD) macht deutlich, daß kein Unterschied in der Zahl der kompletten Remissionen, im FFTF und im Gesamtüberleben zwischen einer Bestrahlung mit 20 Gy, 30 Gy und 40 Gy beobachtet werden konnte [17]. Hiermit konnte erstmals gezeigt werden, daß die Reduktion der Strahlendosis im EF von 40 Gy auf 20 Gy nicht mit einem Verlust an therapeutischer Wirksamkeit einhergeht (Abb. 5), sicher aber mit einer Reduktion an akuter und langfristiger Toxizität.

Dritte Generation – HD8

In der HD8-Studie, deren Rekrutierung im April 1998 mit 1140 Patienten abgeschlossen wurde, stand die Fragestellung der Feldgröße des Strahlenfeldes im Vordergrund. Nach 2 Zyklen COPP/ABVD wurde randomisiert zwischen 30 Gy „extended field“- und 30 Gy „involved field“-Bestrahlung. Das tumorfreie Überleben, Gesamtüberleben sowie akute und langfristige Nebenwirkungen der Therapie wurden verglichen. Nach einer präliminären Analyse ergibt sich bisher kein Unterschied im Therapieerfolg, jedoch eine erhebliche Verminderung der strahleninduzierten Nebenwirkungen in dem Patientenkollektiv mit dem kleineren Bestrahlungsfeld. Diese Studie weist auch auf die Bedeutung der Erfassung von Lebensqualitätsparametern hin, d.h. auf eine Bemessung des Therapieerfolges nicht nur in quantitativer, sondern auch in qualitativer Hinsicht.

Therapie der fortgeschrittenen Stadien

Allgemeine Erwägungen

Unter den fortgeschrittenen Stadien versteht man im allgemeinen die Stadien IIIB und IV. In der DHSG werden noch die Stadien IIB mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren, großer Mediastinaltumor, massiver Milz-

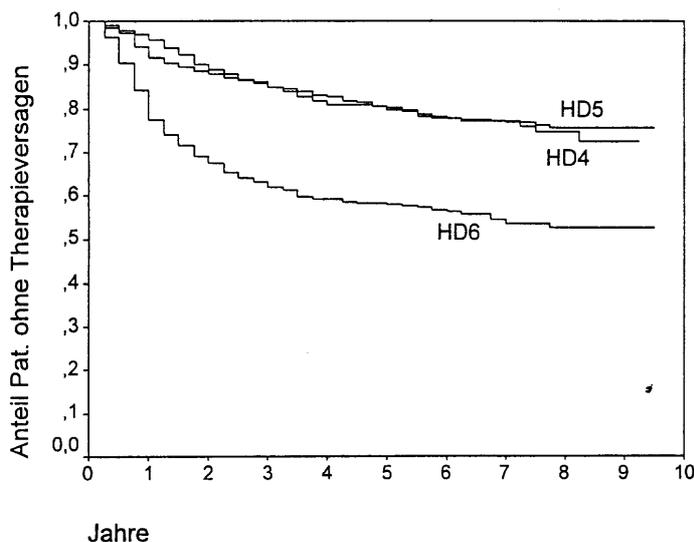


Abb. 6 ▲ Ergebnisse der 2. Studiengeneration der DHSG

befall oder extranodaler Befall und das Stadium IIIA mit wenigstens einem der fünf klinischen Risikofaktoren eingeschlossen. Der Standard für die Behandlung fortgeschrittener Stadien ist international die Polychemotherapie (MOPP, COPP, ABVD oder jeweilige Kombinationen; s.o. und [5]). Bestrahlt werden i.d.R. nur additiv initiale Bulk-Befälle und Residualtumoren. Mit dieser Strategie wurde jedoch international nur ein Langzeitüberleben von ca. 50% erzielt. Das Hauptziel der neueren Studien richtet sich daher auf die Verbesserung der unbefriedigenden Therapieergebnisse.

Studiengenerationen der DHSG

Erste Generation – HD3

In der HD3-Studie der DHSG wurden von 1983 bis 1988 288 Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit zunächst drei Doppelzyklen COPP/ABVD behandelt. Nach einem Restaging wurden Patienten in kompletter Remission (CR) zwischen einer Konsolidierung mit einem weiteren Zyklus COPP/ABVD und einer 20 Gy-IF Bestrahlung randomisiert. Es trat kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Konsolidierungsarten auf [8]. Allerdings hatten Patienten, die die Konsolidierung ablehnten, eine höhere Rezidivrate. Diese Ergebnisse zeigten – in Einklang mit Studienergebnissen amerikanischer Gruppen und der EORTC – die Notwendigkeit von min-

destens 8 Zyklen einer Standard-Polychemotherapie für dieses Patientenkollektiv.

Zweite Generation – HD6

In der HD6-Studie (Rekrutierung von 600 Patienten von 1988 bis 1993) wurden 4 Doppelzyklen COPP/ABVD im Standardarm mit 4 Zyklen des schnell alternierenden Schemas COPP/ABV/IMEP im experimentellen Arm verglichen. Bisher konnte kein Unterschied im Langzeitüberleben zwischen beiden Armen beobachtet werden. Somit wurde die Hoffnung, mit einer schnell alternierenden Zytostatikakombination die enttäuschenden Therapieergebnisse verbessern zu können, nicht erfüllt. Abb. 6 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse der zweiten Studiengeneration (HD4–HD6) mit der unbefriedigenden Therapieergebnissen für die fortgeschrittenen Stadien.

Dritte Generation – HD9

Weltweit waren im Jahre 1993, als die dritte Studiengeneration der DHSG gestartet wurde, die tumorfreien Überlebensraten für Patienten mit fortgeschrittener Hodgkin-Erkrankung unbefriedigend. Während sie für Kinder und Adoleszente bei etwa 80 bis 90% lagen, betragen sie bei erwachsenen Patienten nach 5–10 Jahren nur ca. 50% (s. Abb. 6). Ziel aller internationalen Bestrebungen war es daher, diese Ergeb-

nisse zu verbessern. Neue Substanzen waren nicht auf dem Markt, Gen- und Immuntherapie befinden sich noch im experimentellen Stadium. Es wurden daher Prinzipien in die Therapiestrategien integriert, die sich bei anderen Tumorentitäten als erfolgreich erwiesen hatten: Intensivierung der konventionellen Chemotherapie mittels Dosiserhöhung und zeitlicher Raffung der Abfolge der Therapiezyklen. Hinzugenommen wurde zu dem „Goldstandard“ COPP/ABVD ein anderes Agens, Etoposid; weggelassen wurden Velbe und Dacarbazin. Aus COPP/ABVD, das über 43 Tage gegeben wurde, entstand das dosisäquivalente BEACOPP, das bereits am 22. Tag wiederholt wird. Das Prinzip der daraus resultierenden HD9-Studie wird in Abb. 7 dargestellt. Auf die theoretischen Grundlagen gehen an anderer Stelle in diesem Heft Löffler und Brosteanu ein.

Erstmals wurde in einer prospektiv randomisierten Studie ein etablierter „Goldstandard“ (COPP/ABVD) mit einem neuen Therapieprinzip in Basis- und Eskalationsdosisierung („BEACOPP-Basis“ und „BEACOPP-Eskaliert“) verglichen. Zur Unterstützung wurde im eskalierten Arm der Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimmulierende Faktor) zur Verminderung der Hämatotoxizität appliziert.

Die HD9-Studie wurde am 28.02.1998 mit 1280 Patienten abgeschlossen. Die erhobenen Daten sind in einer Zwischenanalyse nach Abschluß der Rekrutierung vielversprechend. Das tumorfreie Überleben (FFTF) für den BEACOPP-eskalierten Arm ist gegenüber der Basisdosisierung signifikant verlängert. Die Überlebensdaten zeigen noch keinen signifikanten Unterschied

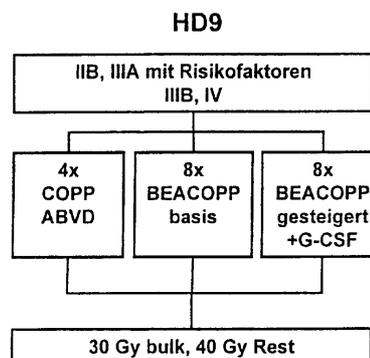


Abb. 7 ▲ Die Arme des HD9-Protokolls

Übersicht

gegenüber COPP/ABVD. Damit wurde erstmalig für Hodgkinpatienten im Erwachsenenalter mit fortgeschrittenen Stadien ein signifikanter Vorteil für das tumorfreie Überleben (72% versus 89%, dies entspricht einem Zuwachs von 17%! in einer einzigen Studie gezeigt [9].

Es bleibt zu hoffen, daß sich diese hervorragenden Daten stabilisieren und der erhebliche Vorteil nicht durch noch eventuell eintretende Spät komplikationen (z.B. Zweitneoplasien), nach einer bisherigen medianen Beobachtungszeit von 27 Monaten, vermindert werden wird. Diese Studie macht deutlich, wie wichtig das Instrument „klinische Studie“ für die Etablierung und Validierung einer Therapiestrategie ist – zumal dann, wenn basiswissenschaftlich und pharmakologisch neuere Erkenntnisse eingebracht werden (Abb. 8).

Rezidivtherapie

Patienten mit einem Rezidiv nach alleiniger Strahlentherapie werden i.d.R. mit acht Zyklen einer Polychemotherapie analog den fortgeschrittenen Stadien behandelt. Mit den üblichen Schemata (MOPP/COPP/ABVD) sind hier Langzeitremissionen zwischen 50% und 80% beschrieben. Nach den HD9 Ergebnissen empfiehlt die DHSG in dieser Situation „BEACOPP-eskaliert“ als Therapie der Wahl.

Patienten mit einem Rezidiv nach Polychemotherapie können in 3 Risikogruppen eingeteilt werden. Bei Patienten mit einer primär progredienten Erkrankung, d.h. bei denen nie eine CR erreicht wurde, wurden Langzeitremissionen nach aggressiver Salvage-Therapie nur in sehr seltenen Ausnahmen beobachtet [22]. Bei Patienten mit einem Frührezidiv, d.h. mit einer weniger als ein Jahr dauernden kompletten Remission, beträgt der Anteil der Langzeitüberlebenden ca. 10% [19] und bei Patienten mit Spätrezidiv, d.h. einer über ein Jahr dauernden kompletten Remission, schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 30% und 60%. Mit Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Knochenmarktransplantation (ABMT) oder – heute zumeist – peripherer Stammzelltransplantation (PBSCT) wurden in Phase II-Studien in ausgewählten Patientengruppen mit Hodgkin-Rezidiv CR-Raten von bis zu

80% und 5-Jahres-Überlebensraten von 30% bis 65% beschrieben. In diesen Studien erwies sich die HDCT nur in Patienten mit Chemotherapie-sensitivem Rezidiv als wirksam, nicht hingegen bei primär progredienter Erkrankung [1, 2].

In der HDR1-Studie der DHSG werden seit 1993 Patienten mit einem Rezidiv nach Chemotherapie randomisiert zwischen einer Behandlung mit 4 Zyklen Chemotherapie nach dem DEXA-BEAM Protokoll und 2 Zyklen DEXA-BEAM gefolgt von einer HDCT (BEAM) und ABMT/PBSCT randomisiert [23]. Die Studie wurde in diesem Jahr beendet, eine Endauswertung liegt noch nicht vor. Die vorläufige Auswertung zeigt jedoch einen Vorteil der mit HDCT behandelten Patienten auf der Basis einer Intend-to-treat-Analyse. Patienten, die ein Chemotherapie-sensitives Rezidiv haben, scheinen also von einer HDCT zu profitieren. Als alternatives Hochdosis-Konzept wird zur Zeit in einer Phase II-Studie der Wert einer sequentiellen HDCT bei Rezidivpatienten geprüft.

Im wiederholten Rezidiv nach Chemotherapie ist die Prognose äußerst schlecht. Ein palliatives Therapiekonzept mit akzeptablen Remissionsraten bei sehr guter Verträglichkeit stellt die Gabe des Zytostatikums Gemcitabine dar. Bei ausgewählten Patienten werden in dieser Situation auch experimentelle Therapieansätze getestet: die Behandlung mit Ricin-A-gekoppelten Immun-

toxinen gegen die auf Hodgkin-Zellen exprimierten Antigene CD30 und CD25 [10] sowie die Behandlung mit bispezifischen Antikörpern gegen CD30 und das auf „Natural Killer Zellen“ exprimierte Antigen CD16 zur Aktivierung dieser in der unmittelbaren Nachbarschaft der Hodgkin-Zellen [13]. Diese neuen Therapieprinzipien werden derzeit noch in Phase II-Studien geprüft, so daß ihr zukünftiger Wert in der Behandlung des Morbus Hodgkin noch nicht abgeschätzt werden kann. Da Heilungen beim wiederholten Rezidiv eines Morbus Hodgkin i.d.R. nicht mehr erreicht werden, existieren in dieser Situation keine einheitlichen Therapieempfehlungen. Die gewählte Behandlung bleibt individuell und muß dem Ausmaß und der Dynamik des Rezidivs ebenso Rechnung tragen wie dem Allgemeinzustand des Patienten und der zu erreichenden Verbesserung der Lebensqualität.

Zusammenfassung und Ausblick

Das wichtigste Ziel der DHSG konnte in den letzten 20 Jahren erreicht werden: Die Überlebenschancen der Patienten mit Morbus Hodgkin Lymphom konnten deutlich verbessert werden (Abb. 8). Diese Verbesserungen beruhen insbesondere auf der Intensivierung der Chemotherapie, welche durch Erfolge auf den Gebieten der supportiven Therapie, etwa dem Einsatz des hämato-

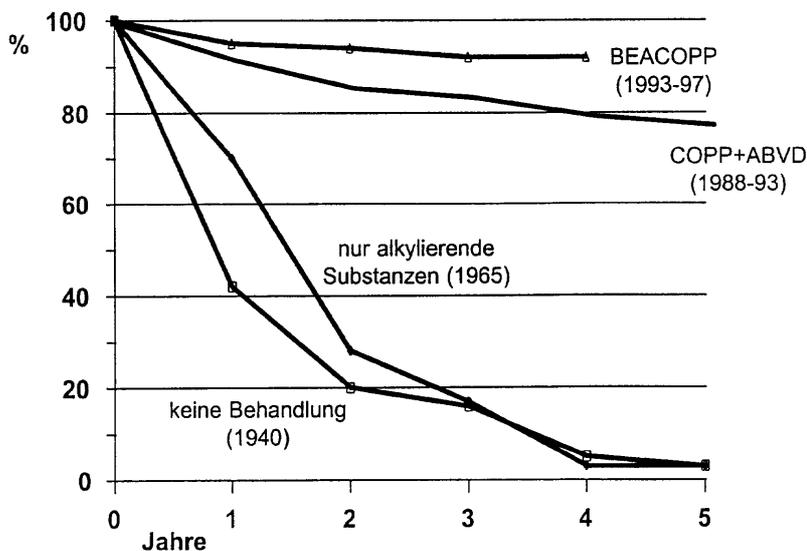


Abb. 8 ▲ Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom

poetischen Wachstumsfaktors G-CSF beim eskalierten BEACOPP-Schema, ermöglicht wurde. Auch konnten die Vorteile einer zusätzlichen Chemotherapie in limitierten Stadien nachgewiesen werden. Parallel hierzu wurde eine Verringerung von Toxizitäten, insbesondere durch die Reduzierung der Strahlendosis und die Einengung des Bestrahlungsfeldes erreicht. Durch die breite Akzeptanz der klinischen Studien der DHSG innerhalb der Ärzteschaft konnte darüberhinaus eine weitgehende Standardisierung der Behandlung auf hohem Niveau erzielt werden.

Auf dem Gebiet der Diagnostik des Hodgkin Lymphoms wurden eine Reihe von Verfahren anhand der Studienergebnisse bewertet. Als obsolet erwies sich hierbei die Laparotomie, als unnötig die bipedale Lymphographie. Der Stellenwert der Gallium-Szintigraphie und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) muß noch im Rahmen kontrollierter Studien geprüft werden. Als sinnvoll haben sich die Sonographie des Halses und des Abdomens, die Computertomographie von Hals, Thorax und Abdomen sowie, in speziellen Fällen, die Kernspintomographie erwiesen. Die Bewertung diagnostischer Maßnahmen auf ihre Notwendigkeit leistet, abgesehen von einer vermindernden Belastung der Patienten, einen wichtigen Beitrag zur Erstellung diagnostischer Leitlinien und zur ökonomischen Effizienz der Behandlung.

Neben den klinischen Ergebnissen wurden kontinuierlich klinische und grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen generiert und bearbeitet. So konnte die DHSG internationale Projekte zum Hodgkin-Lymphom wie das „International Prognostic Factor Project“ und die Schaffung einer transatlantischen Datenbasis, der „International Database on Hodgkin's Lymphoma“ initiieren und koordinieren. Durch die Gründung des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanzierten Sonderforschungsbereichs 502 „Molekulare Aspekte der Pathogenese, Diagnostik und Therapie des Morbus Hodgkin und verwandter Erkrankungen“ wurde darüberhinaus eine leistungsfähige Basis geschaffen, in engem Austausch mit der Studie die Grundlagen der molekularen Pathogenese des Morbus Hodgkin sowie zukünftiger experimenteller Therapien zu erforschen.

Fazit für die Praxis

Die Behandlung von Hodgkin-Patienten in den letzten 20 Jahren innerhalb der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe zeigt beispielhaft die Möglichkeiten multi-zentrischer, prospektiv randomisierter klinischer Studien für Therapieoptimierung und Qualitätssicherung in der Inneren Medizin. Im Rahmen dieser Studien wurden in 3 Therapiegruppen für frühe, intermediäre und fortgeschrittene Stadien des Hodgkin Lymphoms definierte Therapieziele angestrebt, die sich auf die qualitative und quantitative Messung von erwünschten und unerwünschten Therapiewirkungen, auf eine maßgeschneiderte Therapie durch stadien- und Risikofaktor-bezogene Strategien und auf Forschung und Versorgungsorientierung bezogen.

In den frühen und intermediären Stadien konnte gezeigt werden, daß eine Reduktion von Bestrahlungsfeld und Dosis, bei vorgeschalteter milder Chemotherapie, ohne eine Kompromittierung der guten Therapieergebnisse möglich ist. Vielen geheilten Patienten bleiben mit dieser Strategie dramatische Langzeitfolgen der Strahlentherapie wie das Auftreten von soliden Tumoren als Zweitneoplasien oder kardiopulmonale Dauerschäden, erspart. In den fortgeschrittenen Stadien war die Prognose des Hodgkin Lymphoms bei alleiniger Therapie mit alkylierenden Substanzen bis in die 60er Jahre nahezu infaust. Auch mit modernen Polychemotherapien konnten bis in die jüngste Zeit weltweit nur ca. 50% der Patienten geheilt werden. Hier gelang der Studiengruppe in der 3. Studiengeneration mit der Entwicklung einer Zeit- und Dosis-intensivierten Chemotherapie (BEACOPP eskaliert) erstmals ein signifikanter Durchbruch in den Behandlungsergebnissen und damit die Schaffung eines neuen Therapiestandards für diese Patienten.

Die Etablierung qualitätssichernder Gremien wie Studienzentrale, Referenzpathologie und Referenzstrahlentherapie ermöglichen eine hohe Qualität der Therapiedurchführung in allen beteiligten Zentren und die permanente Kontrolle dieser Qualität. Diese Qualitätskontrolle bezieht sich auch auf den gezielten Einsatz der diagnostischen Mittel und entwickelt sich immer mehr zu einem Instrument der Gewährleistung von Kosteneffizienz. Darüberhinaus hat die Verbesserung der Therapieergebnisse und die damit verbundene Aufdeckung von physischen und

psychischen Spätfolgen der Therapie dazu geführt, daß die Bemühungen zu Erfassung und Verbesserung von Lebensqualität eine zentrale Bedeutung bei der Entwicklung neuer Therapiekonzepte erlangt haben.

Literatur

1. Armitage J (1995) **Treatment strategies for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease** (editorial). *Ann Oncol* 6:517–518
2. Biermann PJ, Vose JM, Armitage JO (1994) **Autologous transplantation for Hodgkin's disease: coming of age?** *Blood* 5:1161–1164
3. Bonadonna G, Santoro A (1982) **ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease**. *Cancer Treat Rev* 9:21–35
4. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A (1986) **Alternating non-cross-resistant combination or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results**. *Ann Intern Med* 104:739–746
5. Canellos GP, Propert K, Cooper R et al (1988) **MOPP vs. ABVD vs. MOPP alternating with ABVD in advanced Hodgkin's disease: a prospective randomized CALGB trial**. *Proc Am Soc Clin Oncol* 7:230–238
6. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al (1992) **Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD**. *N Engl J Med* 327:1478–1484
7. Carde P, Hagenbeek S, Hayat M et al (1993) **Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early stage Hodgkin's disease: The H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer lymphoma cooperative group**. *J Clin Oncol* 11:2258–2272
8. Diehl V, Pfreundschuh M, Löffler M et al (1990) **Cooperative trials of Hodgkin's lymphoma in the Federal Republic of Germany**. *J Cancer Res Clin Oncol* 116:1361–1392
9. Diehl V, Sieber M, Rüffer U et al (1997) **BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease**. *Anal Oncol* 8:143–148
10. Engert A, Diehl V, Schnell R et al (1997) **A phase-I study of an anti-CD25 ricin A-chain immunotoxin (RTF5-SMPT-dgA) in patients with refractory Hodgkin's lymphoma**. *Blood* 2, Suppl 89:403–410
11. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W et al (1946) **Nitrogen mustard therapy**. *J Am Med Assoc* 132:126–132
12. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT (1993) **Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease**. *J Natl Cancer Inst* 85:25–31
13. Hartmann F, Renner C, Jung W et al (1997) **Treatment of Hodgkin's disease with bispecific antibodies**. *Ann Oncol* 7 [Suppl 4]:143–146

Buchbesprechung

14. Henry-Amar M (1992) **Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease.** Ann Oncol 3 [Suppl 4]:117-128
15. Hoppe RT (1990) **Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease.** Sem Oncol 6:704-715
16. Kaplan MS (1980) **Hodgkin's Disease.** Harvard University Press, Cambridge
17. Löffler M, Diehl V, Pfreundschuh M et al (1997) **Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease.** J Clin Oncol 15:2275-2287
18. Longo DL (1986) **The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease.** Sem Oncol 17:716-735
19. Longo DL, Duffey PL, Young RC et al (1992) **Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: The low probability of cure.** J Clin Oncol 10:210-216
20. Mauch P, Larson D, Osteen R et al (1990) **Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease.** J Clin Oncol 2:257-265
21. Pavlowsky A, Maxchio M, Santarelli MT et al (1988) **Randomized trial of radiotherapy vs. chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease.** J Natl Cancer Inst 80:1466-1473
22. Pfreundschuh M, Diehl V (1989) **Therapie rezidivierender Hodgkin-Lymphome.** Dtsch Med Wochenschr 114:919-923
23. Schmitz N, Sextro M, Hasenclever D et al (1997) **HD-R1: first results of a randomized trial comparing aggressive chemotherapy with high-dose therapy (HDT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in first patients with chemo-sensitive relapse of Hodgkin's disease (HD).** Blood 10 [Suppl]:115a
24. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Vargehesse A, Rosenberg SA (1988) **Risk of second cancer after treatment for Hodgkin's disease.** New Engl J Med 318:76-81
25. Walshe R, Engert A, Diehl V (1988) **Aktuelle Entwicklungen in der Hämatologie und internistischen Onkologie.** Internist 39:346-35

Hrsg.: H. E. Blum, W. Siegenthaler
**Molekularbiologie
in der Inneren Medizin**
24. Symposium der Gesellschaft für
Fortschritte in der Inneren Medizin, Köln

Stuttgart, New York: Thieme, 1997.
203 S., 45 Abb., 15 Tab., (ISBN 3-13-104651-1),
kart., DM 98,-

Im vorliegenden Buch werden die ausgearbeiteten Referate des 24. Ludwig-Heilmeyer-Symposiums zusammengefaßt, das vom 28.-30.11.1996 in Köln stattfand. H. E. Blum, der Tagungspräsident, faßt in seiner Begrüßungsansprache das Anliegen dieses Symposiums zusammen: „Dieses Thema ist nicht nur für Internisten, sondern für Mediziner aller Fachrichtungen wie auch für Nicht-Mediziner von Interesse. DNA, Gene, Genom, Gentechnologie, rekombinante DNA-Technologie, Gendiagnostik und Gentherapie sind Begriffe, die heute fester Bestandteil der medizinischen Fachliteratur und häufig auch Themen in der Tagespresse sind.“

Es ist selbstredend, daß in 19 Beiträgen namhafter Vertreter ein vollständiger Überblick über molekulargenetische Techniken, Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik, sowie der Stand der Gentherapie und deren ethische Dimension nicht auch nur annähernd umfassend dargestellt werden kann. Diesen Anspruch kann heute kein Symposium erfüllen, selbst Spezialisten übersehen heute nur noch Ausschnitte. Wesentlicher Grund hierfür ist die in vielen Beiträgen angesprochene Geschwindigkeit der neuen Erkenntnisse, die heute andere Informationsquellen erfordert und das gedruckte Medium Buch in diesem Fachgebiet als Vermittler aktuellen Wissens grundsätzlich in Frage stellt. Die Veranstalter haben diesen Anspruch einer umfassenden Information natürlich nicht gestellt.

Die Grundlagen werden ausschnittshaft vor allem aber mit dem Blick auf zukünftige Fragestellungen und Problemfelder vermittelt. Die Arbeiten zur Diagnostik z.B. in der Hämatookologie, der gastroenterologischen Onkologie, Infektiologie, Kardiologie und Endokrinologie vermitteln für die genannten Disziplinen jeweils einen weitgehend umfassenden Überblick. In diesem Teil vermißt der Leser u.a. wichtige Themen wie Bindegewebs-, hämatologische und Leberkrankheiten, Gerinnungsstörungen sowie praktisch den gesamten Bereich der Stoffwechselkrankheiten. Einen lückenlosen Überblick konnte auch hier weder das Symposium noch die Publikation leisten.

Die ausgewählten Themen zur Gentherapie bei Immundefekten, Mukoviszidose, der Virologie, des malignen Melanoms oder derzeit mehr als Zukunftsvision im Bereich multifaktorieller Krankheiten wie der Arteriosklerose vermitteln neben vielen Einzelheiten in der Gesamtschau sehr an-

schaulich die sehr unterschiedlichen Schwierigkeiten auf dem Weg zu einer effektiven Therapie. Die Beiträge machen deutlich, welch langer Weg noch vor uns liegt. Sie machen den interessierten Leser neugierig und sollten Entscheidungsträgern in Wissenschaft und Politik Anregungen liefern. Forschungspolitisch läßt sich aus den Beiträgen ein Katalog von Forschungsthemen direkt ableiten. Der Frage der ethischen Dimension der Gentherapie und der gesellschaftlichen Akzeptanz der modernen Genetik sind in zwei Beispielen behandelt.

Kritisch angemerkt werden muß der Preis des Buches von DM 98, der einen wichtigen Leserkreis, wie den fortgeschrittenen Studenten oder jungen Kliniker vielleicht auf der Suche nach einem wissenschaftlichen Tätigkeitsfeld und damit den möglichen Wissenschaftler nach der Jahrtausendwende kaum erreichen wird. Es sollte weiterhin angemerkt werden, daß sowohl das Symposium als auch die vorliegende Publikation einen Beitrag vermissen läßt, der sich mit den völlig neuen Dimensionen der Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik kritisch auseinandersetzt. Prädiktive oder gar Pränataldiagnostik haben im Gegensatz zur klassischen Diagnostik in der Medizin völlig andere Implikationen und erfordern Kenntnisse, die heute bisher üblicherweise nicht zum Repertoire des klinisch tätigen Arztes zählen, hier wäre ein Beitrag über die Prinzipien der humangenetischen Diagnostik und Beratung erforderlich gewesen.

Nach der Lektüre des Buches wird selbst der Experte nicht alle Einzelheiten der Molekularbiologie übersehen, dies erlaubt heute die rasante Entwicklung nicht mehr. Die vorliegende Publikation stellt jedoch eine repräsentative Momentaufnahme des gegenwärtigen Standes in vielen Bereichen dar und eröffnet dem Leser Einblicke in den langen Weg zu einer erfolgreichen Gentherapie aber auch in die Probleme und Grenzen der molekulargenetischen Diagnostik. Das Buch sei deshalb jedem empfohlen, der nach den Begrüßungsworten des Präsidenten der Gesellschaft für Innere Medizin „Einblicke in eine wissenschaftliche Dimension gewinnen will, die uns völlig neue Aspekte eröffnet.“ Nach der Lektüre wird deutlich, „daß wir längst in das wissenschaftliche Zeitalter der Molekularbiologie eingetreten sind“ (W. Siegenthaler). Es wurde mit der vorliegenden Publikation zusätzlich ein weiteres wichtiges Anliegen der Veranstalter des Symposiums erfüllt, die „Bereitschaft zu einer informierenden Öffentlichkeitsarbeit, um das Anliegen dieser wichtigen Technologien für die Medizin des nächsten Jahrtausends sachlich und verständlich zu vermitteln“ (H. E. Blum).

K. Zerres (Bonn)