



Roadmap 2019 für die Erforschung von Krebs- und Bluterkrankungen in Deutschland

Roadmap 2019 für die Erforschung von Krebs- und Bluterkrankungen in Deutschland

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO

Band 15

Roadmap 2019 für die Erforschung von Krebs- und Bluterkrankungen in Deutschland

Stand: August 2019

ISBN 978-3-9818079-6-7

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1

10178 Berlin

www.dgho.de

info@dgho.de

Satz:

racken GmbH – Agentur für nachhaltige Kommunikation, Berlin

Titelgestaltung nach Entwürfen von: unicom Werbeagentur GmbH, Berlin

Hinweis zur geschlechtsspezifischen Diversität:

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in dieser Studie auf eine durchgängige geschlechtsneutrale Formulierung verzichtet. Die Angehörigen anderer Geschlechter sind jeweils mitgemeint.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	6
2 PRÄVENTION UND FRÜHZEITIGE DIAGNOSE VON KREBSERKRANKUNGEN, EINSCHLIESSLICH DER EVALUATION IN DER VERSORGUNGSFORSCHUNG	8
2.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Systematische Prüfung des Stellenwertes genetischer und erworbener Risiken für Früherkennung und Prävention.....	9
2.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Durchführung und Evaluation von bewegungs- und ernährungsbezogenen Schulungs- und Interventionsprogrammen nach der Krebsdiagnose	11
2.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Langzeitüberleben mit und nach Krebs.....	12
3 VERWENDUNG NEUER HOCHDURCHSATZ-TECHNOLOGIEN ZUR ENTWICKLUNG VON PATHOMECHANISMUS-BASIERTEN KREBSTHERAPIEN (PRÄZISIONSMEDIZIN)	14
3.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Förderung der Integration von genomischen und epigenomischen Profilen zur Medikamentenentdeckung und Stratifizierung von Patienten	15
3.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Untersuchungen zur klonalen Evolution von Krebserkrankungen vor und unter Therapie zur Erkennung des Auftretens von Resistenzmutationen.....	17
3.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Krankheitsmodelle zur Targetidentifikation und -validierung	19
3.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Klonale Hämatopoese.....	20
4 IMMUNOLOGISCHE BEHANDLUNG VON KREBSERKRANKUNGEN	22
4.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Optimierung von CAR-T-Zellen und Immun-Checkpoint-Inhibitoren	23
4.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Bispezifische Antikörper und Immunkonjugate	25
4.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung weiterer immunologischer Therapieverfahren	26
4.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Verbesserung der Effektivität und vor allem Verringerung der Nebenwirkungen von bestehenden kurativen immunologischen Behandlungen, insbesondere der allogenen Stammzelltransplantation (GvHD)	27

5	INFEKTIONEN BEI KREBSPATIENTEN	29
5.2	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Resistenzentwicklung	31
5.3	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Viruserkrankungen	32
5.4	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Digitale Methoden der infektiologischen Forschung.....	33
6	INTENSIVMEDIZINISCHE VERSORGUNG HÄMATOLOGISCHER UND ONKOLOGISCHER PATIENTEN	35
6.1	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung von Praxisrelevanten Algorithmen zur Steuerung der intensivmedizinischen Therapie bei Krebspatienten	36
7	SUPPORTIVE THERAPIE UND MEDIZIN AM LEBENSENDE.....	38
7.1	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Optimierung und wissenschaftliche Evaluation der Verfahren und der Symptomkontrolle bei Schmerz, Atemnot und Tumorkachexie.....	39
7.2	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Evaluation von Kriterien für den besten Zeitpunkt spezialisierte Palliativversorgung bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen in unterschiedlichen Versorgungsstrukturen.....	40
8	SOZIOÖKONOMISCHE ASPEKTE DER KREBSERKRANKUNG	42
8.1	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Evaluation der Auswirkungen von Tumorerkrankungen auf das sozioökonomische Umfeld der Patienten.....	43
9	STAMMZELLBIOLOGIE UND HÄMATOPOESE: REPROGRAMMIERUNG VON ADULTEN STAMMZELLEN UND DIFFERENZIERENDEN STAMMZELLEN FÜR GEWEBEERSATZTHERAPIEN	45
9.1	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung von künstlichen, funktionalen Nischen zur Expansion repopulierender humaner Stammzellen.....	46
10	GENOME EDITING UND BEEINFLUSSUNG EPIGENETISCHER REGULATIONSMECHANISMEN	47
10.1	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Anwendung von Genome Editing für die Korrektur von humanen Blutstammzellen zur Therapie von Bluterkrankungen.....	8
10.2	FORSCHUNGSPRIORITÄT: Beeinflussung von epigenetischen Mechanismen als neue Behandlungsoption für benigne, hereditäre und erworbene hämatologische Erkrankungen	49

11 VENÖSE THROMBOEMBOLIEN	51
11.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Primärprävention der VTE und Entwicklung von molekularen Biomarkern	54
11.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Sekundärprävention nach VTE	54
11.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Blutungsrisiko bei Patienten mit VTE.....	55
11.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Neue Therapieprinzipien der Antikoagulation - Identifizierung neuer therapeutischer Ziele zur Entwicklung wirksamer Antithrombotika, die keine Blutungen verursachen.....	56
12 HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN	57
12.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Hämophilien	58
13 ALLGEMEINE FORSCHUNGSDESIDERATE UND STRUKTURELLE VORAUSSETZUNGEN	61
13.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Die Durchführung von unabhängigen, akademischen klinischen Studien.....	62
13.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Priorisierung von Therapiezielen auf Basis der Patientenpräferenzen und Dokumentation von patientenberichteten Outcome- Parametern (PRO) in der Onkologie	64
13.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Implementierung von strukturellen Veränderungen im Gesundheitswesen	65

1

EINLEITUNG

Auf dem Gebiet der Krebs- und Bluterkrankungen findet derzeit ein schneller Fortschritt statt, der in der Geschichte der Medizin ohne Parallele ist. Durch die zunehmende Übersetzung molekularbiologisch gewonnener Erkenntnisse in den Behandlungsalltag wird dieses Gebiet der Medizin permanent und sehr rasch verändert. Die Molekulargenetik ist zum festen Bestandteil der Diagnostik in der Onkologie geworden. Gleichzeitig können immer mehr Krebserkrankungen mit gezielt wirksamen Inhibitoren behandelt werden. Auch bei den Bluterkrankungen, beispielsweise der Sichelzellanämie und den Hämophilien finden derzeit sehr dynamische Entwicklungen statt. Die ersten Gentherapie-Konzepte werden erfolgreich für Hämophilie-Patienten angewandt. Die meisten der dafür notwendigen Entwicklungen fanden außerhalb Deutschlands, vor allem in den USA, statt. Um diesem Trend etwas entgegenzusetzen, muss Deutschland als eine der führenden Wissenschaftsnationen verstärkte Anstrengungen unternehmen, international nicht abgekoppelt zu werden und diese Innovationen in Form teurer Medikamentenimporte oder Datenmanagement-Konzepte bezahlen zu müssen.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat daher eine Roadmap entwickelt, welche die wesentlichen Forschungsfragen unserer Zeit in diesem Fachgebiet zusammenfasst und konkrete Vorschläge macht, wie durch eine Bündelung von Maßnahmen, insbesondere durch eine strategische Wissenschaftsförderung, der Anschluss an die Weltspitze in der Forschung erhalten oder wieder hergestellt werden kann.¹ Die Roadmap enthält vier große Themenbereiche: die Forschung zu Krebserkrankungen (Kapitel 2 bis 8), zu nicht-malignen Krankheiten des Blutes (Kapitel 9 bis 10), zu Störungen der Blutgerinnung (Kapitel 11 bis 12) und ein Kapitel zu allgemeinen Forschungsdesideraten und Strukturvoraussetzungen für eine erfolgreiche Forschung in unserem Fachgebiet (Kapitel 13).

Diese Roadmap soll zu einer Diskussion darüber anregen, welche spezifischen Forschungsbereiche innerhalb der wissenschaftlichen Institutionen unseres Faches strategisch entwickelt und ausgebaut werden sollen. Gleichzeitig richtet sich diese Roadmap an die für die Forschung zuständigen Bundes- und Landesministerien, Politiker und Behörden, an die Forschungsförderorganisationen (wie die Deutsche Forschungsgemeinschaft oder private Stiftungen), sowie an die Universitäten.

¹ Diese Roadmap ist inspiriert durch Stellungnahmen der amerikanischen Fachgesellschaften ASH (American Society of Hematology), ASCO (American Society of Oncology) sowie der europäischen Fachgesellschaften EHA (European Hematology Association) und ESMO (European Society of Medical Oncology).

2

PRÄVENTION UND FRÜHZEITIGE DIAGNOSE VON KREBSERKRANKUNGEN, EINSCHLISSLICH DER EVALUATION IN DER VERSORGUNGSFORSCHUNG

Die Prävention und Früherkennung von Krebserkrankungen sind von zentraler Bedeutung für unsere Mission, Leben zu retten, Leben zu verlängern und den Kampf für eine Welt ohne Krebs zu führen. Ein Großteil des Leidens an und der Todesfälle durch Krebs könnte durch systematische Anstrengungen zur Verringerung des Tabakkonsums und der Adipositas, zur Verbesserung der Ernährung und zur Steigerung der körperlichen Aktivität, sowie durch die Anwendung etablierter Screening-Tests verhindert werden.

Man unterscheidet verschiedene Arten von Prävention. Die Primärprävention richtet sich ungezielt und noch vor Eintritt einer konkreten Gefährdung an alle potentiell betroffenen Personen. Sekundärprävention bezeichnet Programme, die speziell auf bereits als gefährdet angesehene Personengruppen ausgerichtet sind. Tertiärprävention bezieht sich auf Intervention nach Eintritt des Ereignisses, die einer weiteren Verschlechterung entgegenwirken soll. Quartärprävention bezeichnet Maßnahmen zur Rückfallprophylaxe oder auch Strategien zur Vermeidung unnötiger medizinischer Maßnahmen.

2.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Systematische Prüfung des Stellenwertes genetischer und erworbener Risiken für Früherkennung und Prävention

Bernhard Wörmann, Berlin; Alexander Gebauer, Greifswald; Michael Hallek, Köln; Wolfgang Hoffmann, Greifswald; Rita Schmutzler, Köln

Aktueller Kenntnisstand

Im Jahr 2019 wurden in Deutschland ca. 500.000 neue Krebsdiagnosen gestellt. Es versterben davon jährlich etwa 230.000 an Krebs. Mindestens 25 – 30 % der Krebserkrankungen sind mit erworbenen Risikofaktoren wie Rauchen von Zigaretten, übermäßigem Alkoholkonsum, übermäßigem Körpergewicht, körperlicher Inaktivität und unzureichender Ernährung assoziiert. Ein großer Anteil solider Tumoren, darunter Brust-, Eierstock-, Prostata- und Darmkrebs, werden durch genetische Faktoren mitbestimmt. Dazu kommt, dass geheilte Krebspatienten bzw. solche, deren Krebsentstehung auf der Mutation in einem Hochrisikogen beruht, ein erhöhtes Risiko für eine Zweitneoplasie haben. Für beide Situationen gilt, dass dieses Risiko stark altersabhängig ist: je jünger das Alter bei Ersterkrankung, umso höher das Risiko für eine Zweitneoplasie.

Die etablierten, bevölkerungsbezogenen Präventions- und Früherkennungsprogramme in Deutschland könnten bei konsequenter Umsetzung und Akzeptanz Tausende krebsbedingter Todesfälle verhindern. Ihre Anwendung ist jedoch suboptimal und wird durch individuelle Verhaltensweisen sowie durch soziale, wirtschaftliche und politische Faktoren beeinflusst. Die etablierten Programme beruhen fast ausschließlich auf dem Risikofaktor Alter und auf Studien, die vor mehr als 20

Jahren konzipiert wurden. Sie berücksichtigen weder die demografische Entwicklung, individuelle Risikofaktoren, Weiterentwicklungen in der bildgebenden und laborchemischen Diagnostik, noch therapeutische Fortschritte mit Einfluss auf die Risiko-Nutzen-Bewertung der Früherkennung.

In letzter Zeit rücken Biomarker im Kontext der Früherkennung in den Mittelpunkt der Forschung, insbesondere die im Blut zirkulierende Tumorzellen-DNA oder ctDNA. Diese DNA ist durch Schlüsselmutationen in der DNA von Tumorzellen gekennzeichnet. Es gibt hierzu erste Ergebnisse aus großen internationalen Studien, aber insgesamt noch einen hohen Forschungsbedarf.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Um die Umsetzung von Früherkennungsprogrammen und Präventionsmaßnahmen gezielter und wirkungsvoller zu gestalten, sollen Forschungsprogramme durchgeführt werden, welche die Identifikation geeigneter Risikogruppen ermöglichen, bei denen eine Sekundärprävention besonders wirksam zu sein verspricht. Entsprechende Versorgungsforschungsstudien und Registerstudien sollen den Stellenwert dieser Maßnahmen in großen Kohorten überprüfen. Diese Forschungsprogramme sollen von geeigneten Schulungsprogrammen und Kommunikationsstrategien flankiert werden.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Bereitstellung von Mitteln zur Erforschung geeigneter Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention – Die Programme im Rahmen der „Nationalen Dekade gegen Krebs“ sollten dabei auch finanzielle Mittel für größere Kohortenstudien zur Verfügung stellen,
- b) Bereitstellung von Mitteln zur Erforschung früher Biomarker (ctDNA) für die Krebsentwicklung, weil diese das Potential einer gezielten, nicht invasiven Früherkennung bei Risikopatienten beinhalten,
- c) Wissenschaftliche Evaluation der Effektivität bestehender Krebsfrüherkennungsprogramme unter Einbeziehung von Daten der klinischen Krebsregister,
- d) Förderung der Etablierung neuer, qualitätsgesicherter Früherkennungsprogramme,
- e) Identifikation von Risikopersonen und Förderung gezielter risikoadaptierter Präventions- und Früherkennungsprogramme, unter Einbeziehung der Register für hereditäre Krebserkrankungen.

2.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Durchführung und Evaluation von bewegungs- und ernährungsbezogenen Schulungs- und Interventionsprogrammen nach der Krebsdiagnose

Freerk T. Baumann, Köln; Jann Arends, Freiburg; Sebastian Theurich, München

Aktueller Kenntnisstand

Mit bewegungs- und/oder ernährungsbezogenen Schulungs- und Interventionsprogrammen kann während und nach einer Krebstherapie klinisch relevanten Nebenwirkungen wie z. B. Fatigue, Mangelernährung, Lymphödem und Polyneuropathie entgegengewirkt werden, was sich in den aktuellen S3-Leitlinien widerspiegelt. Hierbei nimmt Deutschland einen wissenschaftlichen Spitzenplatz ein.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Im Mittelpunkt steht die Evaluation des Einflusses von körperlicher Aktivität oder Ernährungstherapie auf das Überleben von Krebspatienten und deren Lebensqualität. Klinische Fragestellungen hinsichtlich therapeutischer Effekte u. a. auf Kachexie, kognitive Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion sind bislang kaum berücksichtigt worden, weder in der Akutbehandlung, Nachsorge noch in der Rehabilitationsbehandlung. Die Evaluation biologischer Mechanismen – auch der Auswirkungen einer Kombination aus Bewegungs- und Ernährungstherapie – steht ebenfalls im wissenschaftlichen Fokus.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Es soll eine Infrastruktur geschaffen werden, die in Deutschland eine flächendeckende Versorgung von Krebspatienten durch Bewegungs- und Ernährungsinterventionen sicherstellt. Hier sind auch die Kostenträger gefragt, weil die Kostenerstattung unzureichend erscheint.
- b) Diese Infrastruktur bildet die Voraussetzung für die nötigen, großen, multizentrischen Studien zur Überprüfung der Wertigkeit von Bewegungs- und Ernährungsinterventionen zur Therapie und Tertiärprävention von Krebs.

2.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Langzeitüberleben mit und nach Krebs

Carsten Bokemeyer, Hamburg; Inken Hilgendorf, Jena; Alexander Stein, Hamburg

Aktueller Kenntnisstand

Ein erheblicher Teil der Krebspatienten kann heute geheilt werden, so dass die Zahl der (Langzeit-) Krebsüberlebenden in Deutschland bereits mehrere Millionen beträgt. Diese Krebsüberlebenden unterliegen krebs- oder therapiebedingten Langzeitfolgen, die einer besonderen Nachsorge, aber auch Prävention und ggf. Therapie bedürfen. Eine besondere Gruppe sind Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (CAYA) im Alter unter 40 Jahren.² Pro Jahr erkranken ca. 17.000 dieser jungen Menschen an Krebs, davon ca. 2.000 unter 18 Jahren. Die CAYA weisen aufgrund der oft intensiven Therapieprotokolle und langer Lebenserwartung ein besonderes Risiko für Langzeitfolgen auf. Für alle Krebsüberlebenden besteht die Notwendigkeit einer risikoadaptierten (nach Krebsart und Therapie), qualifizierten und strukturierten Langzeitnachsorge, die alle Aspekte physisch-medizinischer, als auch psychosozialer Spätfolgen beinhalten soll.

Obwohl teilweise (zum Beispiel bei Krebs im Kindesalter) Register zur Erfassung von Spätfolgen vorliegen, sind diese insbesondere für die erwachsenen Krebsüberlebenden unvollständig. Die punktuelle Etablierung von strukturierten Survivorship-Programmen ist an einigen Zentren durch Drittmittel-Finanzierung in Gang gekommen.³ Eine allgemeingültige Erhebung des Bedarfes oder generell akzeptierte Risikostratifikations-Systeme sind nicht verfügbar.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

- a) Erhebung der Überlebensraten der CAYA in Abhängigkeit von Lebensalter, Tumorstadium, Geschlecht und Therapie – Aufbau von Tools zur patientenbezogenen Erhebung von Spätfolgen,
- b) Erforschung der Biologie einer Tumorerkrankung bei CAYA im Unterschied zu anderen Altersgruppen und deren Einfluss auf die Heilungschancen – Ein strukturierter Aufbau von überregionalen Biobanken zur Erforschung von altersabhängigen, molekularen Grundlagen der Krebserkrankung einerseits und von systematischen Analysen von Langzeitfolgen nach Tumortherapie andererseits ist daher wichtig,
- c) Analyse der Leistungsfähigkeit von Versorgungsstrukturen für Langzeitüberlebende CAYA,
- d) Etablierung von Survivorship-Programmen zur prospektiven, strukturierte Erfassung von Langzeitfolgen nach Tumortherapie (z.B. Komorbiditäten, Lebensqualität, Spätmortalität, Todesursachen, Ausbildung/Berufstätigkeit) zur Ermittlung des Präventions- oder Behandlungsbedarfs und zur risikoadaptierten Allokation von Ressourcen.

² CAYA ist ein aus dem Englischen übernommener Begriff und definiert als: Kinder, „children“: Erkrankung vor dem 15. Geburtstag; Jugendliche, „adolescents“, Erkrankung ab dem 15. und vor dem 18. Geburtstag; junge Erwachsene, „young adults“, Erkrankung ab dem 18. und vor dem 40. Geburtstag.

³ Es bestehen erste Programme, Krebsüberlebende langfristig zu betreuen, die begrenzt sind auf bestimmte Subgruppen, z. B. CARE for CAYA (Innovationsfonds), Leitung UCC Hamburg; oder die JETS-Studie am UK Jena.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Eine zentrale Maßnahme besteht in der Incentivierung oder Verpflichtung aller nachsorgenden Institutionen (z.B. Kliniken, niedergelassene Ärzte) zur Vernetzung. Zudem müssen bestehende Register bzw. Datenbanken (z. B. Krebsregister, Deutsches Register für Stammzelltransplantationen [DRST-Register] etc.) verwendet und für diesen Forschungszweck ausgebaut werden.
 - b) Eine hohe Förderpriorität hat auch hier die Entwicklung von Risikostratifikationssystemen, welche auf der systematischen Analyse bestehender Registerdaten und epidemiologischen Surveys beruhen und molekulargenetische Analysen berücksichtigen.
-

3

VERWENDUNG NEUER HOCHDURCH- SATZ-TECHNOLOGIEN ZUR ENTWICKLUNG VON PATHOMECHANISMUS-BASIERTEN KREBSTHERAPIEN (PRÄZISIONSMEDIZIN)

3.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Förderung der Integration von genomischen und epigenomischen Profilen zur Medikamentenentdeckung und Stratifizierung von Patienten

Michal-Ruth Schweiger, Köln; Hartmut Döhner, Ulm; Stefan Fröhling, Heidelberg; Martin Peifer, Köln; Stefan Pfister, Heidelberg; Christoph Plass, Heidelberg; Michael Rehli, Regensburg; Roman Thomas, Köln

Aktueller Kenntnisstand

Moderne Hochdurchsatz-Technologien haben in den letzten Jahren umfangreiche Einblicke in die molekulare Komposition von Tumorzellen ermöglicht und erheblich zum rasanten Fortschritt in der Onkologie beigetragen. Insbesondere detaillierte molekulare Kenntnisse der Genetik und Epigenetik von Tumoren in Kombination mit der Entwicklung von modernen zielgerichteten Medikamenten spielen hier eine wichtige Rolle und beeinflussen zunehmend klinische Entscheidungsprozesse. Dabei stellen epigenetische Veränderungen neben Mutationen und genomischen Umstrukturierungen ein besonders präzises Werkzeug dar, Tumoren zu klassifizieren, d. h. molekular eindeutig definierbaren Entitäten zuzuweisen. Auf genomischer Seite wurden spezifische Signaturen als genomische „Fingerabdrücke“ identifiziert, die mit Ursachen und Phänotypen der Tumoren korrelieren. Hierdurch können spezifische Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien identifiziert, aber auch Keimbahnveränderungen gefunden werden, die zur Entstehung bestimmter Tumorarten prädisponieren. Diese Maßnahmen wurden aufgrund einer erheblichen Prognoseverbesserung bereits teilweise in klinische Leitlinien implementiert – ein Prozess, der sich exponentiell fortsetzen wird.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Die Integration von komplementären genomischen und epigenomischen Datensätzen sowie das Hinzufügen weiterer Datensätze wie z. B. transkriptomischer, proteomischer und funktioneller Daten macht zwar die Datenstruktur zunehmend umfangreicher, wird aber in Zukunft entscheidend dazu beitragen, Patienten noch genauer charakterisieren zu können und entsprechend die Therapie zu optimieren. Damit leisten derartige integrative Ansätze einen herausragenden Beitrag, um die Komplexität individueller Tumoren zu erfassen und die Erfolgchancen von Therapien präziser vorhersagen zu können. Internationale und nationale Initiativen zur Untersuchung großer Patientenkohorten (z. B. International Human Epigenome Consortium [IHEC], International Cancer Genome Consortium [ICGC] Epigenomic Roadmap, Blueprint, HCA [Human Cell Atlas]) schaffen in den nächsten fünf Jahren durch die systematische Kartierung sowohl gesunder Zellen als auch weiterer Tumorarten die nötigen Voraussetzungen für ein tieferes Verständnis von Erkrankungen und die Abgrenzung zwischen normalen und pathologischen Prozessen.

Voraussetzung für die Gewinnung der notwendigen Patientendaten in den nächsten Jahren sind exzellente Biobanken mit klinisch ausführlich annotierten Patientenproben und longitudinaler Probengewinnung sowie die standardisierte genomische und epigenomische Untersuchung dieser Patientenproben. Anschließend umfassende bioinformatische Datenanalysen sowie computerbasierte Modellierungen des Tumorprozesses ermöglichen dabei ein fundamentales Verständnis der Evolution und der Heterogenität der Tumoren und damit eine signifikante Verbesserung der Therapien. Hier ist auch die prädiktive computerbasierte Vorhersage der Wirkung von Medikamenten und die Entwicklung von neuen Substanzklassen von entscheidender Bedeutung, um den notwendigen Transferprozess zu gewährleisten. Die großen Kartierungen und prädiktiven Modellierungen werden sinnvoll durch funktionelle Untersuchungen sowie Weiterentwicklungen der Technologie unterstützt. Diese beiden Ansätze werden es auf lange Sicht ermöglichen, über eine Stratifizierung der Patienten hinaus aktiv in die veränderten Genome und Epigenome einzugreifen und damit einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen. Hier wird es notwendig sein, den zügigen direkten Transfer der Erkenntnisse in die Klinik zu fördern und neue Modalitäten an klinischen Studien zu entwickeln.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Ausbau von Biobanken und klinischen Studien zu dieser Thematik,
- b) Kontinuierliche Verfügbarkeit und Förderung ausreichender Sequenzierkapazitäten,⁴
- c) Ergänzung und Ausbau neuester Technologien wie i) „long-read sequencing“ zur Detektion von strukturellen Variationen und epigenetischen Modifikationen und ii) „single-cell sequencing“,
- d) Ausbau der Rechenkapazitäten und Dateninfrastruktur (inklusive Veröffentlichung und Nutzbarmachung großer Datensätze),⁵
- e) Verstärkte Ausbildung von Fachärzten und Spezialisten in klinischer Genomik und Human-genetik sowie von Datenwissenschaftlern, Systembiologen und „Computational Biologists“.

⁴ Information für die Wissenschaft Nr. 42, 10. Juli 2017, Förderinitiative für Hochdurchsatzsequenzierung, Ausschreibung für NGS-Kompetenzzentren an Hochschulen, http://www.dfg.de/foerderung/info_wissenschaft/2017/info_wissenschaft_17_42/index.html.

⁵ Siehe hierzu auch das Förderprogramm zur Nationalen Forschungsdateninfrastruktur; <http://www.dfg.de/foerderung/programme/nfdi/index.html>.

3.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Untersuchungen zur klonalen Evolution von Krebserkrankungen vor und unter Therapie zur Erkennung des Auftretens von Resistenzmutationen

Stefan Fröhling, Heidelberg; Tim H. Brümmendorf, Aachen; Michael Hallek, Köln; Michael Heuser, Hannover; Markus G. Manz, Zürich; Carsten Müller-Tidow, Heidelberg; Tobias Pukrop, Regensburg

Aktueller Kenntnisstand

Durch Nutzung des beeindruckenden Fortschritts der Analysetechnologien im letzten Jahrzehnt können wir heute globale Analysen des Genoms, des Epigenoms und des Proteoms von Krebserkrankungen durchführen. Zielsetzung dieser Forschung ist, ein umfassendes Verständnis aller Ereignisse zu gewinnen, welche den klinisch erkennbaren Krebs erzeugen. Hierbei werden nicht nur Veränderungen der Krebszellen selbst, sondern auch ihr spezifisches Mikromilieu erforscht. Einer der vielversprechendsten Ansätze ist die Verwendung einer massiv parallelen Sequenzierung von Tumorgewebe aus großen, gut annotierten Patientenkohorten, um genomische Landkarten der meisten Krebsarten zu erzeugen. Bislang waren die meisten dieser Analysen aber nur Momentaufnahmen klinischer Kohorten. Um die große molekulare Heterogenität metastatischer Krebserkrankungen im Verlauf besser untersuchen zu können, werden derzeit neue Konzepte zur Analyse zellfreier DNA oder zirkulierender Tumorzellen im peripheren Blut („liquid biopsies“) untersucht, um die Überwachung resistenter Krebszellklone zu ermöglichen. Es ist bekannt, dass therapeutische Eingriffe zwar die Anzahl der Krebsklone reduzieren oder deren Krebs-unterstützendes Mikromilieu „austrocknen“ können, gleichzeitig aber einen starken Selektionsdruck für das Auswachsen resistenter Varianten erzeugen. An diesem Punkt steht eine Selektion von resistenten Krebsklonen im Zentrum des therapeutischen Versagens. Es wird erwartet, dass ein mechanistisches Verständnis dieser Prozesse in Zukunft deutlich wirksamere therapeutische Therapie-Strategien hervorbringen wird.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Studien zur Beschreibung der klonalen Evolution von Krebs verkörpern einen neuen Typus der Forschung in den Lebenswissenschaften. In den nächsten 5 Jahren werden einige der relevantesten Innovationen in der Krebsforschung an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und angewandter Patientenforschung erarbeitet werden. Die umfassende (epi-)genomische Charakterisierung relevanter Patientenkohorten hat sich zu einem Entdeckungswerkzeug entwickelt. Diese Entwicklung führt zuvor getrennte Bereiche der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung zu einem kohärenten wissenschaftlichen Feld zusammen, das eine bedeutende Innovation in der Krebsforschung vorantreibt: „from bench to the bedside and back to the bench or computer“. Es wird die Aufgabe sein, in den kommenden Jahren Wissenschaftsallianzen zwischen Physikern, Chemikern, Biologen,

Statistikern, Computerbiologen, Mathematikern und Klinikern zu schaffen. Forschungsvorhaben zu diesem Thema sollten gezielt in den etablierten Verbundforschungsprogrammen gefördert werden.

Im Einzelnen bedeutet dies für die kommenden Jahre die Umsetzung folgender konkreter Ziele:

- Beschreibung longitudinal beobachteter Patientenkohorten bzw. von deren Tumorgewebe zur Erfassung wesentlicher Veränderungen in der Krebskomposition,
- Erarbeitung neuer Modelle und theoretisch-mathematischer Beschreibungen der klonalen Evolution von Krebs,
- Bereitstellung von Hochleistungsrechenzentren für die Bearbeitung dieser Datenmengen,
- Entwicklung geeigneter in vivo-Modelle zur Beschreibung der klonalen Krebsvolution im Kontext mit dem Tumormikromilieu.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Verwendung bzw. Schaffung von longitudinal beobachteten gut annotierten Patientenkohorten zur Erfassung wesentlicher Veränderungen in der Krebskomposition,
- b) Förderung der Forschung zur Erarbeitung neuer Modelle und theoretisch-mathematischer Beschreibungen der klonalen Evolution von Krebs (durch statistische Physiker oder Biologen),
- c) Sicherstellung ausreichender Kapazitäten an Hochleistungsrechenzentren für die Bearbeitung großer Datenmengen,
- d) Förderung der Forschung an geeigneten in vivo-Modellen zur Beschreibung der klonalen Krebsvolution im Kontext mit dem Tumormikromilieu,
- e) Förderung von neuartigen Wissenschaftsallianzen zwischen Physikern, Chemikern, Biologen, Statistikern, Computerbiologen, Mathematikern und Klinikern in geeigneten Verbundforschungsprogrammen, um grundlegende Entdeckungen oder praxisverändernde Studien zu ermöglichen.

3.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Krankheitsmodelle zur Targetidentifikation und -validierung

Christian Reinhardt, Köln; Florian Bassermann, München; Stefan Fröhling, Heidelberg; Georg Lenz, Münster

Aktueller Kenntnisstand

Modellorganismen, insbesondere die Maus, sind essentiell wichtige Bausteine in einer translationalen experimentellen Wertschöpfungskette. Viele neuartige Wirkstoffe, wie beispielsweise Kinase-Inhibitoren, werden zunächst in vitro bzw. in zellulären Systemen entwickelt und optimiert. Während es dieses Vorgehen ermöglicht, detaillierte biochemische Untersuchungen durchzuführen, ist eine Einschätzung der systemischen Effekte dieser Wirkstoffe in vitro nur sehr eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund spielen Modellorganismen eine entscheidende Rolle auf dem Weg der Wirkstoffentwicklung in die klinische Testung und Anwendung. Die Maus nimmt bei der in vivo Validierung eine zentrale Rolle ein, da das murine Genom gezielten Eingriffen sehr leicht zugänglich ist. So existieren mittlerweile viele sog. „genetically engineered mouse models“ (GEMM), die wesentliche Aspekte der humanen Tumorbiologie widerspiegeln, und so wichtige präklinische Avatare darstellen, die eine in vivo-Validierung therapeutischer Prinzipien ermöglichen. Überdies wurden in den letzten Jahren sog. „patient-derived xenograft“ (PDX) Modelle entwickelt. Hierbei wird primäres humanes Tumormaterial in immunkompromittierten Mäusen kultiviert. Eine Weiterentwicklung dieser Technologie stellen die sog. „circulating tumor cell-derived xenografts“ (CDX) dar. Hier werden zirkulierende Tumorzellen aus Patientenblut isoliert und in immunkompromittierten Mäusen kultiviert. Gerade durch den vermehrten Einsatz dieser Xenograft-Modelle ist es zunehmend möglich, die komplexe Genomik humaner Tumoren aus longitudinal gewonnenem Patientenmaterial in vivo darzustellen. Neben der Entwicklung dieser Modelle ermöglicht der Einzug von CRISPR/Cas9-basiertem „genome editing“ nun die systematische Durchführung genomweiter in vivo „gain- and loss-of-function screens“, um nach Genen und Signalwegen zu suchen, die die Transformation, das Tumorstadium oder die Resistenzentwicklung vermitteln.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Der systematische Ausbau der Verfügbarkeit von GEMM-, PDX- und CDX-Modellen der wesentlichen Krebserkrankungen ist in den nächsten 5 Jahren anzustreben. Durch die niederschwellige Verfügbarkeit dieser Modelle ist eine systematische in vivo-Validierung neuer therapeutischer Konzepte und Wirkstoffe in relevanten präklinischen Modellen möglich. Durch präklinische Untersuchungen in qualitativ hochwertigen Modellen kann es gelingen, die Rate von negativen klinischen Studien substantiell zu reduzieren. Die Entwicklung von Repositorien (analog dem Jackson Laboratory oder

dem Mutant Mouse Ressource and Research Center), in denen diese Modelle vorgehalten werden, ist erstrebenswert. Überdies ist die systematische Förderung von assoziierter Diagnostik, wie funktionelle Kleintierbildung und -pathologie, erstrebenswert. Durch eine tiefe molekulare Charakterisierung wird es möglich sein, zu bewerten, welche Aspekte humaner Krebserkrankungen durch diese Modelle abgedeckt werden, um so deren adäquaten Einsatz präzise zu planen.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Weiterer Ausbau von Repositorien für GEMM-, PDX- und CDX-Modelle,
- b) Weitere Schaffung, Förderung und Entwicklung von niederschwellig verfügbaren Transgen-Einheiten sowie Infrastrukturen zum konsequenten Einsatz dieser für die Krebsforschung essenziellen Modelle (präklinisches Imaging, präklinische Chemie, präklinische Pathologie),
- c) Ergänzung und entschlossener Ausbau neuer Technologien in diesem Bereich (CRISPR/Cas9 in vivo „gain- and loss-of-function screening“, sowie Insertionsmutagenese-Screens).

3.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Klonale Hämatopoese

Claudia Lengerke, Basel; Frederik Damm, Berlin; Jan Krönke, Ulm; Markus G. Manz, Zürich; Daniel Nowak, Mannheim

Aktueller Kenntnisstand

Hämatopoetische Stammzellen können im Laufe des Lebens genetische Veränderungen erwerben, die ihnen einen Wachstums- und/oder Überlebensvorteil vermitteln und zur Expansion betroffener Klone führen. Dieses als klonale Hämatopoese mit unbekanntem Potential (clonal hematopoiesis with undetermined potential [CHIP]) bekannte Phänomen lässt sich mit zunehmendem Alter häufiger beobachten. Ca. 10 % der >70-jährigen weisen >2 % klonale Blutzellen auf, selbst wenn noch ein normales („gesundes“) Blutbild vorliegt. CHIP ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von malignen hämatologischen Erkrankungen (Transformationsrisiko 0.5 – 1 % pro Jahr, in Abhängigkeit von Mutationsart und Expansion) sowie interessanterweise von nicht-hämatologischen (z. B. kardiovaskulären) Erkrankungen verbunden. Es wird vermutet, dass Blutzellen, die mit klonaler Hämatopoese assoziierte Mutationen tragen, proinflammatorisch wirken und zur Erkrankungs-pathogenese beitragen. Andererseits könnten inflammatorische Vorgänge die Entwicklung der CHIP begünstigen (z. B. durch Förderung der Zellteilung in Stammzellen).

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Die bisherigen Arbeiten zur CHIP und den damit assoziierten Mutationen wurden hauptsächlich im Ausland anhand großer retrospektiver Analysen erarbeitet. Experimentelle Modellsysteme und prospektive Studien sind derzeit in einer frühen Entwicklungsphase. Die Forschung in Deutschland soll in den kommenden Jahren aktiver Teil dieses Forschungsgebietes werden. Die klinische Bedeutung der CHIP und der damit assoziierten Mutationen soll beim „Gesunden“ sowie bei Personen mit hämatologischen Neoplasien (bezüglich Erkrankungsverlauf, minimaler Resterkrankung und im Kontext der Stammzelltransplantation) oder nicht-hämatologischen Erkrankungen erforscht werden. Mögliche individuelle Prädispositionsfaktoren sollen identifiziert und der Beitrag von Umweltfaktoren (z. B. medizinische Interventionen wie zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie) analysiert werden.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Einrichtung einer nationalen Arbeitsgruppe „CHIP und assoziierte Erkrankungen“ zur Erarbeitung von Standards zur sensitiven Detektion bzw. Quantifizierung von Mutationen, welche die CHIP begünstigen (um einen breiten Einsatz und multizentrische Analysen zu ermöglichen) – Die Arbeitsgruppe sollte international vernetzt agieren,
- b) Schaffung interdisziplinärer Kooperationsplattformen (z. B. in Kooperation mit den nationalen Studiengruppen zu Leukämien und Lymphomen) mit dem Ziel, die Bedeutung solcher Mutationen im klinischen Verlauf (z. B. nach Chemo-/Radiotherapien) prospektiv zu analysieren,
- c) Priorisierter Zugriff auf Populationskohorten (z. B. die Nationale Kohorte) für Forschungszwecke.
- d) Interdisziplinäre Kooperation mit anderen Fächern wie der Kardiologie oder Angiologie zur Untersuchung der Rolle der CHIP für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen,
- e) Priorisierte Förderung von vernetzten Projekten aus der Grundlagenforschung mit der klinischen Forschung zur CHIP (z. B. Planung innovativer Populations- und Interventionsstudien).

4

IMMUNOLOGISCHE BEHANDLUNG VON KREBSERKRANKUNGEN

Die aktive (Stimulation des körpereigenen Immunsystems) und passive (Übertragung immunaktiver Zellen oder Substanzen) Immuntherapie bösartiger Erkrankungen hat in den letzten Jahren einen herausragenden Platz in der Krebsbehandlung eingenommen. Beispiele hierfür sind die sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Aktivierung körpereigener tumorreaktiver T-Zellen) sowie CAR (chimeric antigen receptor) T-Lymphozyten (CAR T-Zellen) (CARs), die nach genetischer Ausstattung mit einem tumorreaktiven Antigenrezeptor Patienten zurückinfundiert werden

4.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Optimierung von CAR-T-Zellen und Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Peter Borchmann, Köln; Hinrich Abken, Regensburg; Michael von Bergwelt, München; Hermann Einsele, Würzburg; Michael Hallek, Köln; Michael Hudecek, Würzburg; Markus G. Manz, Zürich; Michael Schmitt, Heidelberg; Matthias Theobald, Mainz

Aktueller Kenntnisstand

CAR-T-Zellen: Die Technologie wird weltweit aufgrund des vermuteten großen Potentials seit vielen Jahren intensiv beforscht. Zwei Produkte sind aktuell auf der Basis von drei Phase-2-Studien zugelassen (Tisagenlecleucel und Axicaptagen Ciloleucel). Deutschland war nur für Tisagenlecleucel (Novartis) und nur mit drei Zentren an der Entwicklung beteiligt. Stand 11/2018 waren weltweit 197 Studien aktiv (www.clinicaltrials.gov), davon drei in Deutschland, davon jedoch nur zwei geöffnet, wovon eine durch einen deutschen Sponsor geleitet wird (MB-CART20.1 lymphoma Phase I/II Studie, Miltenyi Biotech). Die klinische Entwicklung geht bisher trotz international sichtbarer präklinischer Forschung bei fehlender Translation somit nahezu vollständig an Deutschland vorbei.

Immun-Checkpoint Inhibitoren: Das therapeutische Potential von Immun-Checkpoint Inhibitoren ist am besten für die PD1-PD-L Achse bei verschiedenen Karzinomen und dem malignen Melanom etabliert. Das Potential gilt als sehr groß und das Thema wird international intensiv beforscht. Bei hämatologischen Neoplasien gibt es eine Zulassung für zwei anti-PD1 Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab), beide beim klassischen Hodgkin Lymphom. Es gibt aktuell (11/2018) zwei klinische Studien unter deutscher Sponsorschaft (DLBCL: NCT03366272, cHL: NCT03004833). Sowohl bei klinischer, als auch bei präklinischer Forschung ist die Sichtbarkeit Deutschlands bei diesem wichtigen Thema eher gering.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Zu den CAR:

- Optimierung der Wirksamkeit von CAR bei bereits etablierten Zielantigenen (z. B. CD19, BCMA),
- Verbesserung der Effektivität und Sicherheit von CARs insgesamt, z. B. Instrumentalisierung von gamma (od. epsilon) TZR Signalmolekülen – CRISPR/CAS9-mediierter Ersatz natürlich exprimierter TZR – CRISPR/CAS9 medierte Rekombination von CARs an den TZR Alpha Promoter Locus. Entwicklung von bi- / tri- / quadspezifischen CARs. Kombination mit Transduktion von relevanten Homing Rezeptoren. Evaluation der diversen Möglichkeiten zum „Abschalten“ bzw. Deletion von CARs in vivo,
- Verbessertes Verständnis von Effektor- und Resistenzmechanismen,
- Regulation von „on-target“ und „off-tumor“-Effekten,
- Definition neuer Zielantigene, also das Erschließen von neuen Indikationen, insbesondere Entwicklung von CARs gegen exklusiv tumorassoziiert exprimierte Oberflächenantigene,
- Entwicklung immunkombinatorischer CAR-Therapien, z. B. in Kombination mit Vakzinierung, Checkpointinhibition oder kostimulatorischer Agonisierung,
- Prä- und klinische Evaluation der in vivo CAR-Transduktion.

Zu Immun-Checkpoint-Inhibitoren:

- Entwicklung und Einsatz neuer Immun-Checkpoint-Inhibitoren,
- Verbessertes Verständnis von Effektor- und Resistenzmechanismen,
- Testung der Kombination unterschiedlicher Therapieprinzipien in klinischen Studien,
- Molekulares und immunologisches Verständnis des Therapieprinzips, insbesondere bei hämatologischen Neoplasien, wo diese Ansätze zum Teil ungenügend wirksam sind,
- Biomarker-basierte, präzisere Selektion der „Response to Treatment“.

Erforderliche Maßnahmen zur Umsetzung in der Forschungslandschaft

a) CAR-T-Zellen: Der große Entwicklungsrückstand Deutschlands im internationalen Vergleich erfordert gezielte und kooperative Anstrengungen der auf diesem Gebiet forschenden Partner in Deutschland. Hierbei ist insbesondere eine bessere Vernetzung von auf diesem Gebiet arbeitenden Ärzten und Grundlagenforschern anzustreben. Die oben genannten Ziele könnten dadurch erreicht werden, dass ein nationales CAR-Netzwerk gebildet und gefördert wird, welches aus Zentren besteht, die in den erforderlichen Einzelkompetenzen (z. B. Immunologie, Vektor-Design, Vektor-Produktion) bereits eine hohe Expertise aufweisen. Zur Erreichung der Ziele ist eine enge Kooperation mit industriellen Herstellern erforderlich (z. B. für die Vektorproduktion).

- b) Immun-Checkpoint Inhibitoren: Die Förderung von klinischen Studien oder Programmen, deren Ziel die Rückkopplung von der Klinik in die Präklinik sein sollte, muss gestärkt werden. Dies gilt insbesondere auch bezüglich Dokumentation und Biobanking.

4.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Bispezifische Antikörper und Immunkonjugate

Michael Hudecek, Würzburg; Hermann Einsele, Würzburg; Michael Schmitt, Heidelberg

Aktueller Kenntnisstand

Bispezifische Antikörper und Immunkonjugate sind für die Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen in Deutschland zugelassen, bzw. befinden sich in präklinischer und früher klinischer Entwicklung. Unter anderem wurde der bispezifische Antikörper Blinatumumab (CD3xCD19) für die Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie federführend in Deutschland präklinisch und klinisch entwickelt.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren:

Mit hoher Priorität sollten hier klinische Studien gefördert werden, die neuartige bispezifische Antikörperformate und neuartige Immunkonjugate von der präklinischen Entwicklung in die erste klinische Anwendung überführen. Neuartige bispezifische Antikörperformate und Immunkonjugate werden sowohl von akademischen Forschungsgruppen, als auch kommerziellen Partnern in Deutschland entwickelt. Es sollte sichergestellt werden, dass die klinische Translation auch in Deutschland erfolgt.

Ein zentrales Anliegen im Bereich der präklinischen Entwicklung ist die Förderung von Forschungsvorhaben, die die pharmakologischen Eigenschaften (längere Halbwertszeit, bessere Steuerbarkeit) sowie deren Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum besser vorhersagen und den therapeutischen Index der Substanzen verbessern. Gleichzeitig sind Verbesserungen bei der Diagnostik (Antigenexpression, d. h. Antigendichte und Uniformität in einer Tumorzellpopulation) notwendig, um Immunevasionsmechanismen, wie z. B. den Antigenverlust in Zukunft besser vorhersagen zu können und entsprechende Gegenmaßnahmen zu ergreifen (z. B. Kombination von mehreren Antigenen). Diese Verbesserung in der Diagnostik bildet ebenfalls die Grundlage für die Entwicklung von Kombinationstherapien aus zielgerichteter Therapie und Immuntherapie.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Ausreichend finanzierte Förderprogramme für präklinische und translationale Studien mit bi-spezifischen Antikörpern und Immunkonjugaten, inkl. Verbesserungen in der Diagnostik der Antigenexpression,
- b) Zügige Verbesserung der personellen Ausstattung bei den deutschen Aufsichtsbehörden, um regulatorische Prozesse, v.a. bei der Genehmigung von klinischen Studien, deutlich zu beschleunigen,
- c) Entschlossener Bürokratieabbau bei der Genehmigung von klinischen Prüfungen (ohne Einschränkung der Patientensicherheit).

4.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung weiterer immunologischer Therapieverfahren

Matthias Theobald, Mainz; Philipp Beckhove, Regensburg; Carsten Bokemeyer, Hamburg; Peter Brossart, Bonn; Ulrich Keilholz, Berlin; Martina Kreutz, Regensburg; Andreas Mackensen, Erlangen; Michael Schmitt, Heidelberg

Aktueller Kenntnisstand

Die präklinische Forschung in Deutschland ist in diesem Feld grundsätzlich gut etabliert, jedoch fehlen weitgehend Ansätze aus der akademischen Forschung zur präzisen, personalisierten Immuntherapie bösartiger Erkrankungen. Ein sehr großes Defizit besteht in der Translation, d. h. der frühen klinischen Evaluation von präklinisch wirksamen immunologischen Therapieformen.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

- Basierend auf next generation sequencing (NGS) Daten und Algorithmen zur konsekutiven Prädiktion von Prozessierung, Transport und Präsentation durch MHC Klasse I (und Klasse II): Weiterentwicklung personalisierter (individualisierter) mutationsspezifischer (polyvalenter) (RNA basierter) Tumorantigenvakzine in Kombination mit (neuen) Checkpointinhibitoren sowie kostimulatorischen Agonisten,
- Entsprechend auch Entwicklung mutationsspezifischer T-Zelltherapien inklusive TZR-genmodifizierter (mutationsspezifischer) T-Zellen,
- Kombination mutationsspezifischer aktiver und passiver Immuntherapien (siehe oben),
- Modulation des immunsupprimierenden (Mikro-) Milieu,
- Biomarkerbasierte Prädiktion von Effektivität und Nebenwirkungen bekannter und neuer aktiver und passiver Immuntherapeutika.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung standortübergreifender Strukturen zur Sequenzierung von Krebsgenomen und Bioinformatik für die Tumorimmunologie, z.B. für die Erarbeitung eines funktionellen Verständnisses von Resistenzmechanismen gegen Checkpoint-Inhibitoren,
- b) Förderung präziser, d. h. personalisierter Immuntherapiekonzepte in der Translation vom Labor in die klinische Anwendung (frühe bis späte klinische Studien).

4.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Verbesserung der Effektivität und vor allem Verringerung der Nebenwirkungen von bestehenden kurativen immunologischen Behandlungen, insbesondere der allogenen Stammzelltransplantation (GvHD)

Wolfgang Herr, Regensburg; Matthias Edinger, Regensburg; Hermann Einsele, Würzburg; Ernst Holler, Regensburg; Andreas Mackensen, Erlangen; Johannes Schetelig, Dresden; Daniel Wolff, Regensburg; Robert Zeiser, Freiburg

Aktueller Kenntnisstand

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) ist eine kurative Therapie für viele Patienten mit Leukämien, Lymphomen oder anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Allerdings ist die Morbidität und Mortalität dieses Therapieverfahrens noch immer hoch. Verantwortlich hierfür sind transplantationsassoziierte Komplikationen, vor allem die schwere Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD), der Rückfall der Grunderkrankung sowie opportunistische Infektionen. Deutschland spielt in der allo-HSZT-Forschung eine international sehr sichtbare Rolle.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Die Grundlagenforschung wird sich mit der Identifizierung und Charakterisierung der immungenetischen Prädiktoren und zentralen Pathomechanismen der GvHD befassen. Sie wird ebenfalls die Wirkmechanismen des therapeutisch erwünschten Transplantat-gegen-Leukämie-Effekts (GvD) untersuchen und hierbei auch die Ursachen für einen Rückfall der Grunderkrankung (z. B. Immune Escape) analysieren. Im Fokus stehen des Weiteren die Entwicklung neuer Strategieansätze, mit denen GvHD und GvL-Effekt spezifisch moduliert und idealerweise voneinander getrennt werden können. Dies schließt die Implementierung von adoptiven T-Zelltherapien mit chimären Antigenrezeptoren und T-Zell-Rezeptoren zur gezielten Verstärkung des GvL-Effekts mit ein. In der translationalen Forschung zur Senkung der GvHD-Morbidität wird ein Schwerpunkt auf der Weiterentwicklung

und Umsetzung von Biomarker-gesteuerten Frühinterventionsstrategien mit immunmodulatorischen Pharmaka oder Zelltherapeutika liegen. Die aussichtsreichsten Therapiekonzepte werden in multizentrischen klinischen Studien geprüft, wobei die Heterogenität der Transplantationspopulation bezüglich Alter, Grunderkrankung, Risikoprofil und anderen Kriterien zwingend eine enge Vernetzung der Transplantationszentren erfordert.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Intensivierung der interdisziplinären und standortübergreifenden Grundlagenforschung, Translationsforschung und klinischen Forschung zur allo-HSZT,
 - b) Ausbau und Weiterentwicklung der Infrastruktur, die die deutschen Transplantationszentren im Hinblick auf IT, Daten- und Biobanken vernetzt,
 - c) Standortübergreifende Harmonisierung der für die Zusammenarbeit wichtigen transplantspezifischen Prozeduren und Nachsorgeprogramme.
-

5

INFEKTIONEN BEI KREBSPATIENTEN

Oliver A. Cornely, Köln; Michael von Bergwelt, München; Hermann Einsele, Würzburg; Marie von Lilienfeld-Toal, Jena; Georg Maschmeyer, Potsdam; Jörg Janne Vehreschild, Frankfurt a. Main/Köln; Maria J. G. T. Vehreschild, Frankfurt a. Main

5.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Prävention und Prophylaxe

Aktueller Kenntnisstand

Von allen pharmakologischen Prophylaxen bieten Impfstoffe das günstigste Verhältnis von Verträglichkeit und Kosten zur präventiven Wirkung. Aktuell werden sie bei Krebspatienten zu wenig eingesetzt. Die generelle Annahme einer reduzierten Impfantwort ist wissenschaftlich nicht ausreichend belegt, sie verringert jedoch die Bereitschaft zu impfen. Bei der Einführung neuer antineoplastischer Therapien wird der Einfluss auf Impfantworten nicht untersucht.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Es ist ein wichtiges Ziel, das Impfansprechen bei Krebspatienten zu verstehen und damit voraussagen zu können. Ein weiteres Ziel ist es, die Impraten für STIKO-empfohlene Impfungen festzustellen und durch adäquate Interventionen auf >90% zu erhöhen.

Standards in der antimykotischen Prophylaxe wurden von deutschen hämatologischen Zentren federführend entwickelt. Sie verbessern die Prognose von Patienten mit akuter Leukämie und in der allogenen Stammzelltransplantation. Neue Immunsuppressiva und Immunmodulatoren gefährden durch Medikamenteninteraktionen diese Prophylaxestandards, da keine hinreichende Untersuchung der Interaktionen erfolgt. Beispiele sind Midostaurin, IDH1/2-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Weitere Ziele der Forschung für die nächsten 5 Jahre sind die Definition von Referenzbereichen und die Etablierung des therapeutischen Drugmonitorings für Antimykotika und für neue Krebsmedikamente.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Es sollen geeignete Förderinstrumente vorgehalten werden, welche die wissenschaftliche Untersuchung von Impraten und Impfansprechen ermöglichen.
- b) Zulassungsverfahren durch BfArM und PEI sollen zukünftig Standards in Prävention und Prophylaxe berücksichtigen.

5.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Resistenzentwicklung

Aktueller Kenntnisstand

Kolonisation und Infektion treten bei Krebspatienten überdurchschnittlich häufig auf und verschlechtern die Prognose. Diese Problematik wird durch die Zunahme multiresistenter Bakterien und Pilze verschärft. International wird eine rasche Ausbreitung hochresistenter Bakterien beobachtet. In deutschen Krankenhäusern sind Kolonisationsraten von deutlich über 10 % zur Alltagsrealität geworden. Zusätzlich kommt es in Mittel- und Westeuropa zu Ausbrüchen von multiresistenten Aspergillosen und hochresistenten *Candida auris*-Blutstrominfektionen. Es bleibt ein häufiges Missverständnis, dass ein intensiver Einsatz von Antiinfektiva einen Selektionsdruck hauptsächlich allgemein und in der Gesamtpopulation bewirkt; tatsächlich ist bewiesen, dass ganz konkret in individuellen Patienten und Abteilungen Resistenzen selektiert werden. Gängige antineoplastische Therapieverfahren nehmen eine hohe Infektionsrate in Kauf, die bei Stammzelltransplantationen oder akuten Leukämien fast 100 % erreicht. Eine hohe Prävalenz multiresistenter Erreger ohne wirksame Gegenmaßnahme stellt damit die Sicherheit heutiger Standardtherapien infrage. Präventive Schritte, z. B. verbesserte Hygienemaßnahmen und Antimicrobial Stewardship [ABS]), aber auch Mikrobiota-basierte Interventionen (Gabe von Präbiotika, Probiotika oder Mikrobiota-Transfers) können diese Problematik mildern. Die rechtliche und regulatorische Situation erschwert in Deutschland jedoch sowohl Studien zu Hygieneaspekten, die nach dem Prinzip der Cluster-Randomisierung durchgeführt werden müssen, als auch den Einsatz von Mikrobiota-basierten Präparaten. Auch im Bereich des ABS bei Krebspatienten gibt es in Deutschland aufgrund von Sicherheitserwägungen noch beträchtliche Vorbehalte.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Multiresistenz kann nur interdisziplinär und interregional bekämpft werden. Ziel für die nächsten 5 Jahre muss der Aufbau von Meldernetzwerken für multiresistente Erreger im Bereich der Hämatologie und Onkologie sein. Ein interdisziplinärer und interprofessioneller Austausch muss über eine einzurichtende Arbeitsgruppe und ein passendes Fortbildungs- und Informationsprogramm institutionalisiert werden. Vom Gesetzgeber ist Rechtssicherheit für die Durchführung von Cluster-Interventionsstudien zum Stellenwert spezifischer Interventionen im Bereich Hygiene, ABS und Multiresistenz zu fordern. Hierzu sollten interdisziplinäre klinische Forschergruppen eingerichtet und unterstützt werden, um ein konkret auf die Bedürfnisse der Hämatologie und Onkologie zugeschnittenes Studienprogramm zu entwickeln. Künftige Leitlinien zur Prävention und Therapie von Infektionen in der Hämatologie und Onkologie müssen sich konkret mit Ursachen und Auswirkungen von Multiresistenz und anderen nachteiligen Eigenschaften von Antiinfektiva befassen. Hämatologische und onkologische Therapiestudien müssen antiinfektive Prophylaxen und idealerweise auch die Darmmikrobiota als wichtige Störgröße erfassen und auswerten.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Es soll eine interdisziplinäre klinische Arbeitsgruppe „Rationaler Antiinfektiva-Einsatz und Multi-resistenz in der Hämatologie und Onkologie“ eingerichtet und durch ein geeignetes Förderinstrument unterstützt werden.
- b) Es sollen klinische Forschergruppen zum Thema Multiresistenz und Antiinfektiva bei hämatologischen und onkologischen Patienten eingerichtet werden.
- c) Es soll durch geeignete Gesetzesänderungen die Cluster-Randomisierung ermöglicht werden.

5.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Viruserkrankungen

Aktueller Kenntnisstand

Virusinfektionen haben in der Hämatologie und Onkologie eine zweifache Bedeutung: zum einen lösen sie Krebs aus, zum anderen verursachen sie Infektionen während der Therapie. Tumorauslösend sind vor allem Papillomaviren, Hepatitis-Viren, der Epstein-Barr Virus (EBV) und HIV. Infektionen während der Therapie entsprechen Reaktivierungen oder Neuinfektionen, wie z. B. Atemwegserkrankungen einschließlich Influenza. Für alle Viren gilt, dass es im letzten Jahrzehnt bahnbrechende Erkenntnisse in der Ausbreitung und klinischen Relevanz gab, z. B. bei der Hepatitis E. Auch wurde die Hepatitis C in der Mehrzahl der Fälle erfolgreich therapierbar. Deutschland hat wesentlich zur zellulären Therapie gegen reaktivierende Herpesviren im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation beigetragen. Die nationale Epidemiologie und der klinische Verlauf von Virusinfektionen bei Krebspatienten ist jedoch weitgehend unbekannt.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Hierzu gehört u. a. das Verstehen der Epidemiologie, der klinischen Verläufe und der Therapieoptionen von Infektionen mit klinisch relevanten Viren wie Influenza oder Hepatitis bei Patienten mit Krebserkrankungen. Gegen Herpesviren ist die Fortentwicklung von NK-Zell- und T-Zelltherapien in den nächsten 5 Jahren realistisch. Ziel ist die Verhinderung von Lymphomen und Kopf-Hals-Tumoren. Hinzu kommt die Entwicklung neuer immuntherapeutischer Strategien inklusive bispezifischer Anti-körper, T-Zell-Rezeptor-transduzierter T-Zellen, CAR T-Zellen und Vakzinierung mit dendritischen Zellen. Prospektive Studien sind erforderlich um diese Therapien in die klinische Anwendung zu bringen.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Es soll über geeignete Förderinstrumente eine multizentrische Plattform für interventionelle Studien und Register für Virusinfektionen erstellt werden.
- b) Es soll durch Verwendung bestehender Förderinstrumente (DFG, BMBF) die Entwicklung zellulärer Virustherapien vorangetrieben werden.

5.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Digitale Methoden der infektiologischen Forschung

Aktueller Kenntnisstand

Das Zeitalter der Digitalen Medizin bietet in vielen Bereichen erhebliches Innovationspotenzial. Die Auswertbarkeit großer und komplexer Datensätze aus wesentlichen Forschungsgebieten der Hämatologie und Onkologie, wie z. B. der Humangenetik, Tumorgenetik, bakteriellen/viralen Genetik und der Protein- und Metabolismusforschung, wurde durch Verfahren der Digitalen Medizin erst ermöglicht. Während die Rate neuer Erkenntnisse in den Einzeldisziplinen zumindest teilweise stagniert, entsteht neues Potenzial durch die Verknüpfung verschiedener Methoden untereinander und durch die Verbesserung und Vergrößerung der Datenbasis, auf der Analysen durchgeführt werden. National wurden verschiedene Instrumente zur Förderung der Digitalisierung und Stärkung der Medizinischen Informatik geschaffen. Bisher spielen dabei die Prävention und Therapie von Infektionen bei der wachsenden Kohorte von immungeschwächten Patienten keine relevante Rolle.

Aktuell erlaubt die zunehmende Einführung elektronischer Patientenakten und Fieberkurven neue Ansätze zur Verbesserung der Therapiesicherheit. Epidemiologische Studien zu Infektionen bei Krebspatienten können schneller und umfassender als bisher durchgeführt werden. Große verknüpfte Datensätze mit neuen statistischen Methoden der „Künstliche Intelligenz“-Forschung werden eine bessere Risikobewertung ermöglichen. Im Gebiet „Mobile Health“ werden zukünftig digitale Endgeräte verbunden, um eine patientennahe Versorgung außerhalb spezialisierter Zentren zu ermöglichen. Infektionsrelevante Parameter wie Blutdruck, Puls, Temperatur und Hautwiderstand können über tragbare Messgeräte zuverlässig erfasst werden und zu einer besseren Überwachung von Patienten mit hohem Infektionsrisiko führen. Mobile Endgeräte können Patienten mit Informationen zu präventiven Verhaltensweisen versorgen. Sie können Patienten außerdem an wichtige Maßnahmen erinnern, z. B. notwendige Impfungen und prophylaktische Medikamenteneinnahmen.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

In den kommenden fünf Jahren sollen Infektionen bei Krebspatienten selbstverständlicher Teil von Datenintegrationszentren für die Krebsforschung werden. Es sollte mit Herstellern elektronischer Patientenakten und Fieberkurven diskutiert werden, wie die Sicherheit von Krebspatienten in Bezug auf Infektionen verbessert werden kann. Relevante existierende Softwareprodukte auf dem Feld müssen regelmäßig aus der Perspektive des deutschen Gesundheitswesens gesichtet und bewertet werden. Klinische Studien zur Prävention und Früherkennung von Infektionen bei Krebspatienten können helfen, die Lebensqualität und auch die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Programmen, welche die standardisierte Erfassung von Infektionen für elektronische Patientenakten und Fieberkurven ermöglichen,
 - b) Förderung von wissenschaftlichen Datensammlungen und Auswertungs-Strategien, welche das Auftreten von Infektionen und den Einsatz von Antiinfektiva bei Krebspatienten berücksichtigen,
 - c) Förderung von interventionellen Studien im Bereich Mobile Health, welche die patientenorientierte Versorgung immungeschwächter Patienten verbessern.
-

6

INTENSIVMEDIZINISCHE VERSORGUNG HÄMATOLOGISCHER UND ONKOLOGISCHER PATIENTEN

6.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung von Praxisrelevanten Algorithmen zur Steuerung der intensivmedizinischen Therapie bei Krebspatienten

Michael von Bergwelt, München; Gernot Beutel, Hannover; Boris Böll, Köln; Michael Kiehl, Frankfurt (Oder); Matthias Kochanek, Köln; Peter Schellongowski, Wien

Aktueller Kenntnisstand

Neue Entwicklungen in der Intensivmedizin, insbesondere in der Beatmungs- und Infektionstherapie, haben auch zu einer stetigen Verbesserung der Prognose kritisch erkrankter Tumorpatienten geführt. Aktuell hat ca. jeder fünfte Patient auf einer deutschen Intensivstation eine Krebserkrankung als Haupt- oder Nebendiagnose. Neue Entwicklungen in der Intensivmedizin, insbesondere in der Beatmungs- und Infektionstherapie, haben auch zu einer stetigen Verbesserung der Prognose kritisch erkrankter Tumorpatienten geführt. In großen universitären Zentren liegt das Überleben trotz Mehrorganversagen über 60%. Intensivmedizinische Herausforderungen liegen in neuen Tumortheraeutika, insbesondere aus der Immuntherapie wie CAR-T, die unerwartete und z.T. erhebliche systemische Nebenwirkungen haben. Daher wird der Bedarf an einer onkologisch orientierten Intensivmedizin deutlich zunehmen.

Systematische Forschung hierzu wurde weltweit bisher nur von der Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH) in Frankreich durchgeführt. Mit der Gründung von iCHOP (intensive care of hematology and oncology patients) durch die DGHO, die DGIIN und die ÖGIAIN wurde in Deutschland und Österreich eine erste Struktur etabliert, die Versorgung von kritisch kranken Krebspatienten zu verbessern und systematisch zum Erkenntnisgewinn beizutragen. In einer Konsensempfehlung der iCHOP wurden zentrale Empfehlungen für die Intensivaufnahme, Umfang und Grenzen der intensivmedizinischen Versorgung, strukturelle Voraussetzungen, die Weiterbildung und das Management relevanter Krankheitsbilder ausgesprochen. Eine umfassende Umsetzung und weitere Beforschung dieser Konsensempfehlungen wird für die Versorgung von kritisch kranken Krebspatienten in Deutschland wegweisend sein.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Ziel muss es sein, wissenschaftliche Grundlagen für die erfolgreiche Entwicklung krebsspezifischer Intensivmedizin zu schaffen und damit die Versorgung komplex und kritisch kranker Krebspatienten aller Indikationsgebiete zu verbessern.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Forschung zu Triage-Algorithmen zur Festlegung der Aufnahmeindikation, -dringlichkeit und der Therapiestrategien (Umfang, Dauer),
- b) Förderung von Forschung „Outreachkonzepten“ zur Erstversorgung instabiler Patienten auf Normalstation,
- c) Kritische wissenschaftliche Prüfung von Strategien zur Beatmungsmedizin und Lungenersatzverfahren (ECMO) bei Krebspatienten,
- d) Förderung von Forschung an Krebspatienten bezüglich der medizinischen und psychosozialen Rehabilitation nach der Intensivmedizin,
- e) Intensivierung der klinischen Forschung zum Management von Nebenwirkungen von Immunonkologika und Zelltherapeutika.

7

SUPPORTIVE THERAPIE UND MEDIZIN AM LEBENSENDE

7.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Optimierung und wissenschaftliche Evaluation der Verfahren und der Symptomkontrolle bei Schmerz, Atemnot und Tumorkachexie

Anne Letsch, Berlin; Jan Gärtner, Basel; Christian Junghanß, Rostock; Karin Oechsle, Hamburg

Aktueller Kenntnisstand

Schmerz, Atemnot und Tumorkachexie gehören zu den häufigsten Symptomen von Tumorpatienten, die in fortgeschrittenen Stadien und am Lebensende zunehmen. Sie sind häufig mit Distress, Funktionsverlust und geringer Lebensqualität (QoL) assoziiert. Moderne Therapien verlängern das Leben von Krebspatienten. Damit nimmt die Symptomprävalenz zu, die trotz diverser Leitlinien vielfach unterschätzt, unterdiagnostiziert und unterbehandelt sind, v. a. im globalen Vergleich. Systematisches Screening und Assessment unter Einbeziehung von Selbsterfassungsinstrumenten („Patient-reported Outcomes“, PRO) und E-Health-Tools sind daher essentiell und konnten einen Benefit in ersten RCTs zeigen. Weitere Studien sind notwendig, um das tatsächliche Potential und sinnhafte Integrationsoptionen von E-Health zu evaluieren. Neben der physischen Dimension sollten emotionale, soziale sowie Versorgungsaspekte einbezogen und multidimensionale Therapieansätze entwickelt werden. Im internationalen Vergleich spielt Deutschland eine eher untergeordnete Rolle, da regulatorische und föderal inkonsistente Datenschutzregelungen, die systematische Umsetzung E-Health-gesteuerter Erfassung von PROs vielerorts nicht möglich macht.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Ein initiales proaktives Screening und im Verlauf wiederholt stattfindendes Assessment von Schmerz, Atemnot und Tumorkachexie sollte ein integraler Bestandteil ganzheitlicher onkologischer Konzepte sein. Die aktive Beteiligung von Patienten und Angehörigen ist dabei essentiell. Der Benefit der Maßnahmen sollte in RCTs evaluiert werden. Dabei sollten v. a. E-Health-Lösungen untersucht werden bzgl. ihrer Eignung PROs zu erfassen, Lebensqualität und Patienten-Arzt-Kommunikation zu verbessern und Symptom-Distress zu vermindern. Die Patientengruppe mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und ggf. palliativer Situation stellt eine besondere Herausforderung dar, da schwindende Kräfte oftmals ein Selbstreporting schwierig machen. Daneben ist es essentiell das Verständnis biologischer und molekularer Grundlagen Tumor-assoziiertes Symptome und Syndrome zu verbessern und davon ausgehend neue zielgerichtete Therapie- und Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung dieser zu entwickeln. Zusätzlich gilt es, multidisziplinäre und multiprofessionelle Strategien zu entwickeln und zu evaluieren, wie komplexen Symptomgeschehen bestmöglich begegnet werden kann.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Forschung, welche das Verständnis biologischer und molekularer Grundlagen Tumor-assoziiierter Symptome und Syndrome verbessert und davon ausgehend neue zielgerichtete Therapie- und Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung dieser entwickeln,
- b) Stärkung von multidisziplinären und -professionellen Forschungs- und Versorgungsnetzwerken.

7.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Evaluation von Kriterien für den besten Zeitpunkt spezialisierter Palliativversorgung bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen in unterschiedlichen Versorgungsstrukturen

Jan Gärtner, Basel; Norbert Frickhofen, Wiesbaden; Ulrich Schuler, Dresden

Aktueller Kenntnisstand

Patienten mit unheilbaren und lebensbedrohlichen Krebserkrankungen leiden häufig schon in frühen Stadien der Erkrankung unter belastenden Symptomen oder Problemen im psychosozialen und spirituellen Bereich. Vielen dieser Problemstellungen können durch die allgemeine palliativmedizinische Expertise der behandelnden Onkologen (medizinische Onkologen, Radiotherapeuten u. a. Fachärzte) und ihrer Teams adäquat begegnet werden. Zusätzlich wird z. B. von ASCO, NCCN und den deutschen S3-Leitlinien die frühzeitige Mitbehandlung durch Teams der spezialisierten Palliative Care gefordert. Grundlage sind die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien (RCT) und Meta-Analysen, von denen letztere maßgeblich von deutschen Arbeitsgruppen betrieben wurden. Die o. g. Empfehlungen von ASCO, NCCN und S3-Leitlinien werden kritisch hinterfragt und unzureichend umgesetzt, auch aufgrund von methodischen und konzeptionellen Schwächen der zugrundeliegenden RCT, die in einer aktuellen Meta-Analyse dargestellt werden. Aus Deutschland liegen derzeit keine Ergebnisse einer RCT vor. Eine große überregionale Kohortenstudie befindet sich in Auswertung. In den internationalen Studienregistern finden sich bei einer orientierenden Suche eine Reihe rekrutierender Studien zu dem Thema, jedoch keine aus dem deutschsprachigen Raum. Klinische Erfahrungen aus einem frühen Pilotprojekt wurden bereits vor einigen Jahren von einem großen Zentrum berichtet.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Die wichtigsten Forschungsfragen betreffen die Übertragbarkeit der internationalen Studienergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem, Fragen der Differenzierung nach der zugrundeliegenden Erkrankung und ihrer Therapie, der Umsetzbarkeit und der Best Practice. Von besonderer Bedeutung ist, dass die bisher vorliegenden RCT praktisch ausschließlich Interventionen getestet

haben, bei denen alle Patienten in einem bestimmten Erkrankungsstadium zusätzlich durch die spezialisierte Palliative Care mitbehandelt wurden. Dies entspricht nicht den Definitionen der spezialisierten Palliative Care, die eigentlich besonders komplexe und schwer betroffene Patienten betreuen sollte, während die allgemeine palliativmedizinische Betreuung von den Hausärzten und onkologischen Fachärzten übernommen wird. Zukünftige RCT sollten diese Überlegungen bei der Studienplanung berücksichtigen und die Fragen der „tailored early palliative care“ beachten, also der Identifikation der Patienten, die am meisten von der spezialisierten Palliative Care profitieren. Den Patienten der jeweiligen Kontrollgruppen der zu untersuchenden Intervention wird wie auch in den bisher vorliegenden RCT schon aufgrund der o. g. internationalen Empfehlungen und den sich daraus aus forschungsethischer Sicht ergebenden Gründen zumindest bedarfsweise eine Hinzuziehung des spezialisierten Palliative Care Teams angeboten werden müssen. Dies verringert deutlich die zu erwartenden Gruppenunterschiede zwischen experimenteller und Kontrollgruppe.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Forschung zur Umsetzung der bestmöglichen, effektiven Zusammenarbeit früher allgemeiner und spezialisierter Palliative Care,
 - b) Förderung von Forschung zu geeigneten Verfahren, die in diesem Kontext Patient-Reported-Outcomes erheben,
 - c) Förderung von Forschung im Rahmen von multizentrischen, interdisziplinären Studien, insbesondere im Bereich von „Präzisions-Onkologie“, um die Integration von optimierter Tumortherapie und Palliativmedizin zu gewährleisten.
-

8

SOZIOÖKONOMISCHE ASPEKTE DER KREBSERKRANKUNG

8.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Evaluation der Auswirkungen von Tumorerkrankungen auf das sozioökonomische Umfeld der Patienten

Eva Winkler, Heidelberg; Mathias Freund, Hamburg; Karin Oechsle, Hamburg; Andrea Petermann-Meyer, Aachen

Aktueller Kenntnisstand

Eine Krebsdiagnose und -therapie geht für die Patienten mit körperlichen, psychologischen und finanziellen Belastungen einher. Bislang gibt es für Deutschland beinahe keine zugänglichen Daten zur finanziellen Situation von Patienten mit und nach Krebserkrankung und zu den damit verbundenen sozioökonomischen Auswirkungen. Diese Daten wären Voraussetzung für die Weiterentwicklung von zielgenauen Beratungs- und Unterstützungsangeboten.

Daten zu Erwerbsfähigkeit, Wiedereingliederung, Einkommen und Bedarf für Transferleistungen sind zwar zu einem großen Teil grundsätzlich vorhanden, aber sie liegen unzugänglich in nebeneinander stehenden Datenpools. Eine übergreifende Auswertung und damit die Betrachtung bevölkerungsbezogener Daten würde neben der Stärkung der objektiven Datenlage eine bessere Differenzierung auf die Geschlechter, die Altersgruppen, die teils seltenen Diagnosen und vor allem die unterschiedlichen sozialen Ausgangslagen ermöglichen. Außerdem könnten zeitbezogene Veränderungen erfasst werden, z. B. in Abhängigkeit von der Konjunktur der Gesamtwirtschaft.

Zum anderen sind kaum patientenseitig berichtete Daten zu finanziellen Aufwendungen und dadurch entstandener Belastung vorhanden. Es liegt hierfür kein geeignetes Erhebungsinstrument vor. Erste Daten aus einer Pilotstudie am NCT Heidelberg belegen, dass Krebs als chronische Erkrankung auch in Deutschland zu finanziellen Verlusten führen kann: 81 % der befragten Patienten geben Mehrausgaben infolge ihrer Krebserkrankung an; bei 37 % der Befragten sind Einkommenseinbußen entstanden, welche sich bei einem Viertel der Betroffenen auf mehr als 1.200 € pro Monat belaufen. Diese Verluste belasten die Patienten zusätzlich zu ihrer Krebserkrankung und schränken sie in ihrer Lebensqualität ein. Die Angehörigen von Krebspatienten weisen zudem zu etwa 25–40 % anhaltende klinisch relevante psychische Folgen auf, die relevanten Folgekosten durch Verdienstauffälle und Behandlungskosten nach sich ziehen.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Das Spektrum sozioökonomischer Folgen ist in objektiver und subjektiver Dimension für die Betroffenen und ihre Angehörigen im deutschen Versorgungskontext weder definiert noch systematisch erfasst. Daher muss die Voraussetzung für eine landesweite, bevölkerungs- und registerbasierte

Forschung zu den sozioökonomischen Folgen von Krebs geschaffen und ein deutschsprachiges Erhebungsinstrument zur Messung finanzieller Folgen einer Krebserkrankung entwickelt und validiert werden.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung landesweiter bevölkerungs- und registerbasierter Forschung. Hierfür ist auch notwendig, dass rechtliche Hindernisse beseitigt und Krebsregister unterstützt werden, welche die für diese Fragestellung relevanten Daten erfassen.
 - b) Forschungsförderung zur Entwicklung eines Erhebungsinstruments und zur Status Quo-Beschreibung individuell erlebter finanzieller Belastung und ihrer Folgen für die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen in Deutschland.
-

9

STAMMZELLBIOLOGIE UND HÄMATOPOESE: REPROGRAMMIERUNG VON ADULTEN STAMMZELLEN UND DIFFERENZIERENDEN STAMMZELLEN FÜR GEWEBEERSATZTHERAPIEN

9.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung von künstlichen, funktionalen Nischen zur Expansion repopulierender humaner Stammzellen

Martin Bornhäuser, Dresden; Cornelia Lee-Thedieck, Hannover; Claudia Lengerke, Basel; Rebekka Schneider-Kramann, Aachen/Rotterdam

Aktueller Kenntnisstand

In den vergangenen Jahren konnte wesentliche zelluläre und humorale Regulatoren in der hämatopoetischen Stammzellnische beschrieben und deren Funktion sowohl während der Homöostase als auch unter Stressbedingungen in Tiermodellen erarbeitet werden. Diese Erkenntnisse wurden in Kooperation mit Materialforschern genutzt, um neuartige multizelluläre 3D-Kultursysteme zu entwickeln, in denen Nischenfunktionen imitiert und moduliert werden können. Unter Verwendung von innovativen, biomimetischen Materialien erlauben diese Systeme *in vitro* und *in vivo* (im Tiermodell) das Anwachsen und eine robuste Vermehrung von Blutstammzellen für diagnostische und therapeutische Zwecke.

Zwar sind die Grundlagen der Stammzellbiologie und die Nischenzusammensetzung im Wesentlichen im Tiermodell durch Forschungsgruppen in den USA erarbeitet worden, jedoch sind insbesondere die Arbeiten zur Verwendung neuartiger Biomaterialien auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz vorangetrieben worden.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Diese Systeme müssen weiterentwickelt werden, mit dem Ziel unter GMP-Bedingungen die robuste Erhaltung bzw. Vermehrung u. a. von genetisch modifizierte Blutstammzellen oder auch immunologischen Effektorzellen für klinische Zwecke zu ermöglichen. Zusätzlich wird ihre fortgesetzte Verwendung für die Erforschung von Veränderungen des Mikromilieus bei hämatologischen Systemerkrankungen sowie für die Entwicklung und Erprobung neuer Substanzen im Rahmen personalisierter Therapieansätze von Bedeutung sein.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Um die Interaktion zwischen Experten im Bereich der Blutstammzell- und Biomaterialforschung und der Bioreaktorentwicklung zu katalysieren, müssen interdisziplinäre Forschungskonsortien, mit dem Ziel der Entwicklung neuartiger klinischer Ansätze in der Zell- und Gentherapie, gebildet werden.

10

GENOME EDITING UND BEEINFLUSSUNG EPIGENETISCHER REGULATIONS- MECHANISMEN

10.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Anwendung von Genome Editing für die Korrektur von humanen Blutstammzellen zur Therapie von Bluterkrankungen

Claudia Lengerke, Basel; Frank Buchholz, Dresden; Toni Cathomen, Freiburg; Selim Corbacioglu, Regensburg; Axel Schambach, Hannover

Aktueller Kenntnisstand

In den vergangenen Jahren wurden die Technologien zur somatischen Gentherapie wesentlich weiterentwickelt. Wichtige Fortschritte betreffen, neben der Erhöhung der Sicherheit lentiviraler Vektoren, die Einführung neuer Designer-Nuklease Technologien, wie z. B. CRISPR-Cas9. In China wurden mit Letzterem jüngst genetisch modifizierte embryonale Zellen für die Erzeugung von geneditierten Neugeborenen eingesetzt, was eine fundamentale ethische Debatte auslöste. Verschiedene Forschungsgruppen in Deutschland arbeiten mit Genome-Editing-Technologien auf internationalem Spitzenniveau. Die Applikation solcher Technologien bei hämatologischen Erkrankungen bedarf einer ausgewiesenen Expertise in der ex vivo Kultur und genetischen Manipulation hämatopoetischer Zellen sowie der Transplantation dieser Produkte. Auch für solche Arbeiten gibt es sehr erfolgreiche Beispiele in Deutschland (z. B. in der Therapie von Hämoglobinopathien bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten in Regensburg).

Im internationalen Vergleich hat Deutschland jedoch in diesem wichtigen Bereich der klinischen Anwendung von Genome-Editing-Technologien deutlich zu wenig Sichtbarkeit.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Die experimentellen Systeme zum Genome Editing in hämatopoetischen Zellen müssen weiterentwickelt werden, mit dem Ziel unter GMP-Bedingungen genetisch modifizierte Blut(stamm)zellen für klinische Zwecke zu produzieren. Die klonale Komposition nach Transplantation, die Sicherheit in Bezug auf Genotoxizität sowie funktionelle Konsequenzen solcher Verfahren sowie die Ausweitung des Genome Editing in hämatopoetischen Zellen auf neue Indikationen werden im Fokus stehen. Begleitend soll die Entwicklung nicht-Chemotherapie-basierter Myelodepletionsmethoden vorangetrieben werden, um Therapie-assoziierte Komplikationen (z. B. Vaskulopathien, Störungen der Fertilität) zu limitieren.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Die Interaktionen zwischen Spezialisten für Genome Editing, Hämatopoese, und Stammzellforschung, Stammzelltransplantation und kongenitalen Bluterkrankungen sollen entscheidend gestärkt werden, z. B. durch die Bildung eines interdisziplinären Forschungskonsortiums oder Forschungsverbunds (Schwerpunktprogramm).

- b) Die Forschungskonsortien müssen methodische Standards festlegen, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Toxizität des Genome Editing zu erfassen. Hierzu sind die zuständigen Bundesbehörden wie das Paul-Ehrlich-Institut einzubeziehen. Unter methodischen wie ethischen Gesichtspunkten ist eine Gesamtbetrachtung der Technologie in Bezug auf die Integrität des Gesamtgenoms des Patienten und der Folgegenerationen zu diskutieren.
- c) Kooperationen mit anderen führenden internationalen Zentren sollen gefördert werden.

10.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Beeinflussung von epigenetischen Mechanismen als neue Behandlungsoption für benigne, hereditäre und erworbene hämatologische Erkrankungen

Michal-Ruth Schweiger, Köln; Fabian Beier, Aachen; Tim H. Brümmendorf, Aachen; Michael Lübbert, Freiburg; Martina Muckenthaler, Mannheim; Christoph Plass, Heidelberg

Aktueller Kenntnisstand

Modifikationen der DNA, der sie umgebenden Proteine inklusive der Histone, und die Art und Weise wie die DNA in ihrer dreidimensionalen Struktur organisiert ist, sind entscheidend an der Expression von Genen beteiligt. Diese epigenetischen Mechanismen sind insbesondere wichtig, da hierdurch Veränderungen während der Entwicklung, des Alterungsprozesses oder bei der Spezialisierung von Gewebetypen gesteuert werden. Eine fehlerhafte Regulation führt einerseits zur Krankheitsentstehung und -progression, andererseits aber auch zur Modulation von bestehenden Erkrankungen, so z. B. der Ausbildung von Therapie-Resistenzen. Im weiteren Sinne gehört auch ein stabiler Erhalt und eine intakte dreidimensionale Struktur des Telomerapparats zu den epigenetischen Mechanismen, deren Integrität bei hereditären hämatologischen Erkrankungen gestört sein kann.

Es sind bereits einige Arzneimittel in Anwendung oder in klinischer Prüfung, die direkt in die Epigenetik eingreifen. Diese finden insbesondere bei Akuter Myeloischer Leukämie und dem Myelodysplastischen Syndrom Anwendung, wohingegen die Therapie bei soliden Tumoren bisher nur mäßig vom alleinigen Einsatz von Epi-Substanzen profitiert.

Als Epi-Substanzen werden zum Beispiel hypomethylierende Substanzen verwendet, die einerseits eine Reaktivierung von Tumor-Suppressorgenen, DNA-Reparaturmechanismen, Tumorantigenen und non-coding RNAs induzieren, andererseits aber auch zu einer gesteigerten Expression von endogenen Retroviren (ERVs) führen, die anschließend eine Apoptose der Zellen induzieren. Hinzu kommt, dass ERVs und Tumorantigene, aber auch induzierte nicht-annotierte und kryptische Transkripte die Immunantwort der Tumorzellen anstoßen und die Zellen dadurch auf eine Immuntherapie besser ansprechen. Generell erscheinen Kombinationstherapien mit Epi-Substanzen aktuell als sehr

vielversprechend. Hier ist es notwendig, entsprechende Pilotstudien und klinische Studien weiter auszubauen, um mögliche Kombinationen ausreichend zu testen und in der Folge optimale Studienprotokolle zu erstellen.

Neben Epi-Substanzen, die in grundlegende zelluläre Mechanismen eingreifen, ermöglichen Weiterentwicklungen in der chemischen Biologie, dass genspezifische, epigenetische Veränderungen eingeführt werden. Damit kann die Spezifität der Medikamente für bestimmte Zielsequenzen gesteigert werden, was voraussichtlich einen deutlichen Schub in der Entwicklung von Medikamenten bewirken wird. Mit diesen Entwicklungen vor Augen werden epigenetische Ansätze in der Therapie von Tumoren in den nächsten Jahren außerordentlich an Bedeutung gewinnen.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Es wird das große Ziel in den kommenden Jahren sein, diese Möglichkeiten umzusetzen und zielgerichtete epigenetische Therapien zu entwickeln. Neben erworbenen Erkrankungen konnten aber auch bei hereditären Erkrankungen vielversprechende therapeutische Ansätze mittels genetischen und epigenetischen experimentellen Strategien identifiziert werden. Speziell bei Hämoglobinopathien kann so die Produktion von HbF erhöht werden, welches klinische Komplikationen verbessert und die Lebenserwartung erhöht. Inwieweit epigenetische Mechanismen zur Entstehung von sehr seltenen Anämieformen bei Kindern beitragen, und ob dafür epigenetische Behandlungsstrategien als therapeutische Ansätze in Frage kommen, muss in der Zukunft geklärt werden.

Allen epigenetischen therapeutischen Ansätzen ist es gemein, dass die Mechanismen der epigenetischen Regulation verstanden werden müssen. Es sind umfangreiche Technologie-Entwicklungen nötig, die Fördermaßnahmen sowohl in klinischen als auch in theoretischen Bereichen erfordern.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Technologie-Entwicklungen auf dem Gebiet der epigenetischen Veränderungen,
- b) Förderung von Entwicklungen und Anwendungen auf dem Gebiet der Hochdurchsatz-Technologien zur Detektion epigenomweiter Veränderungen, insbesondere durch „third generation“-Sequenzier-Technologien,
- c) Förderung von neuen therapeutischen Ansätzen sowohl auf experimenteller Ebene als auch durch klinische Studien auf diesem Gebiet.

11

VENÖSE THROMBOEMBOLIEN

Jan Beyer-Westendorf, Dresden; Christina Hart, Regensburg; Steffen Koschmieder, Aachen; Florian Langer, Hamburg; Ingrid Pabinger-Fasching, Wien; Hanno Riess, Berlin

Aktueller Kenntnisstand

Tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LAE) stellen weltweit ein enormes und wachsendes Gesundheitsproblem dar. Sowohl in den Vereinigten Staaten als auch in der Europäischen Union gibt es ungefähr 1.000.000 neue Fälle pro Jahr; etwa 300.000 Todesfälle lassen sich jedes Jahr auf die akuten oder chronischen Folgen dieser als „venöse Thromboembolien“ (VTE) zusammengefassten Krankheitsbilder zurückführen, was die VTE nach Herzinfarkt und Schlaganfall zur häufigsten kardiovaskulären Todesursache macht.

Das VTE-Risiko steigt mit zunehmendem Alter, im Wesentlichen bedingt durch Begleiterkrankungen (z. B. Tumorerkrankungen, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Schlaganfall) und Operationen. Doch auch junge Patienten können eine VTE erleiden und daran versterben, etwa im Rahmen von Schwangerschaft, hormoneller Verhütung, Übergewicht oder nach Unfällen. Bestimmte angeborene oder erworbene Gerinnungsneigungen (sogenannte Thrombophilien) steigern zusätzlich das VTE-Risiko. Neben diesen häufigen Risikokonstellationen ist die VTE eine häufige Komplikation bei Patienten mit nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen. Hierzu zählen Sichelzellerkrankung, thrombotische thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom und paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie sowie Autoimmunerkrankungen wie das Antiphospholipidsyndrom.

Trotz der Fortschritte bei der Diagnose und Prävention der VTE bleibt die wirksame Behandlung dieser Krankheit eine Herausforderung. Die Antikoagulation ist seit den 1930er Jahren, als Heparin als erster Blutverdünner entdeckt und in die Therapie eingeführt wurde, die Hauptstütze der VTE-Therapie. Während neuere pharmazeutische Wirkstoffe die VTE-Behandlungsergebnisse verbessern, tragen alle verfügbaren Therapiealternativen zur Blutverdünnung das Risiko schwerer oder tödlicher Blutungen. Daraus resultiert, dass nicht nur die Primärprävention der VTE, sondern auch die Akut- und Langzeitbehandlung bei aufgetretener VTE einen Spagat zwischen Gerinnsel- und Blutungskomplikation darstellen. Da sich die jeweiligen Risiken zwischen Patienten erheblich unterscheiden, liegt die Zukunft in der VTE-Therapie in der Entwicklung von Medikamenten mit geringerem Blutungsrisiko und in Verbesserung der individualisierten Risikovorhersage mit dem Ziel, eine auf die spezifischen Risiken der Patienten abgestimmte individualisierte Behandlung zu ermöglichen. Dazu muss die zugrunde liegende Pathophysiologie der VTE auf genetischer, Protein- und Zellebene besser verstanden werden.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

In den nächsten 5 Jahren sollen in den folgenden 4 Forschungsprioritäten Fortschritte erzielt werden:

- Primärprävention der VTE: Bessere Identifizierung von VTE-Risikopatienten, damit optimierte, individualisierte Primärpräventionsstrategien entwickelt und etabliert werden können,
- Sekundärprävention nach VTE: Es muss ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der VTE und des Verlaufes der Krankheit erarbeitet werden, um die Art der Therapie und der Behandlungsdauer genauer an den Bedarf der Patienten anpassen zu können,
- Blutungsrisiko bei Patienten mit VTE: Besseres Verständnis über den Einfluss und die Beeinflussbarkeit von Risikofaktoren für spontane oder therapiebedingte Blutungen, damit die Auswahl, Dosis und Dauer einer blutverdünnenden Therapie besser individualisiert werden kann,
- Neue Therapieprinzipien der Antikoagulation: Entwicklung neuer blutverdünnender Medikamente, welche eine hohe Wirksamkeit mit einer besseren Sicherheit und somit mit einer Reduktion des Blutungsrisikos kombinieren.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Entwicklung von Strategien zur besseren individuellen VTE-Risikovorhersage: finanzielle Förderung von Versorgungsforschungsprojekten, welche VTE-Risikoscores erstellen, validieren und deren Umsetzung (und Wirksamkeit) im klinischen Alltag evaluieren,
- b) Verbesserung der Sekundärprävention: finanzielle Förderung von Biobank- bzw. Biomarkerprojekten, welche die thrombotische Krankheitsaktivität und das damit verbundene klinische Risiko im Verlauf genauer und individualisiert abschätzen lassen,
- c) Blutungsrisiko bei Patienten mit VTE: finanzielle Förderung von Versorgungsforschungsprojekten, klinischen Studien und Biobank- bzw. Biomarkerprojekten, um das bisher wenig verstandene Problem der individuellen Blutungsneigung besser zu erforschen – Dieses ist unbedingt erforderlich, um die erheblichen gesundheitlichen und gesundheitsökonomischen Folgen von Blutungen zu reduzieren,
- d) Neue Therapieprinzipien der Antikoagulation: organisatorische, logistische und finanzielle Unterstützung akademischer Initiativen zur Erforschung neuer Medikamente, um – primär unabhängig von den kommerziellen Interessen der pharmazeutischen Industrie – eine bessere Wirksamkeit und Sicherheit der oft langjährig notwendigen Blutverdünnung zu erreichen.

11.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Primärprävention der VTE und Entwicklung von molekularen Biomarkern

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Um eine zielgerichtete und gesundheitsökonomisch sinnvolle Primärprävention der VTE zu ermöglichen, sollen Biomarker entwickelt werden, welche das Auftreten von VTE vorhersagen. Bisherige Kandidaten (D-Dimere, Faktor VIII, lösliches P-Selektin, endogenes Thrombinpotential, Thrombozyten-RNA u.v.a) haben nur zu einem geringen Teil Bedeutung in der klinischen Routine. So ist es weiterhin nicht möglich, eine patientenspezifisch sichere, einfache und wirksame Prophylaxe oder eine personalisierte Behandlungsstrategie für VTE-Patienten anzubieten.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Aufbau einer signifikanten Forschung auf dem Gebiet der VTE in der deutschen Universitätsmedizin, die sich mit der Identifizierung neuer Biomarker befasst – Hierzu können potentielle Marker durch proteomische, transkriptomische und genomische Untersuchungen von Blutgefäßen und Blutbestandteilen gesucht werden. Neue Biomarker könnten für eine frühere Vorhersage und Diagnose von VTE vor venösen Schäden oder lebensbedrohlichen PE verwendet werden,
- b) Unterstützung und Durchführung klinischer Studien, in denen die Risikobewertung der einzelnen VTE mit den vielversprechendsten Biomarker-Kandidaten kombiniert wird, um die Risikovorhersage für die allgemeine Patientenpopulation zu verbessern.

11.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Sekundärprävention nach VTE

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Obwohl heute mit neuen oralen und zu injizierenden blutverdünnenden Medikamenten, insbesondere den DOAKs, eine breite Auswahl hochwirksamer und sicherer Medikamente zur Verfügung steht, bedürfen wesentliche Fragen zur Therapie-Steuerung der Klärung. Hierzu soll in den kommenden Jahren ein deutlicher Fortschritt zu folgenden Fragen erarbeitet werden:

- Welcher Patient benötigt welches Medikament in welcher Dosierung?
- Wie lange ist eine Prophylaxe oder Therapie nötig oder sinnvoll?
- Welcher Patient profitiert nicht von einer Blutverdünnung?

- Welche Besonderheiten zeigen Tumorpatienten?
- Welche Behandlungsprinzipien gelten für Kinder und Jugendliche mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsneigungen oder Patienten mit Antiphospholipidsyndrom, schweren erblichen Thrombophilien, langfristig notwendigen zentralen Venenkathetern?

Erforderliche Maßnahmen

- a) Gezielte Förderung von akademischen, klinischen Studien zur Klärung essentieller Fragen der Sekundärprävention von VTE – Insbesondere sind Studien wichtig zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von DOAKs in den klinischen Situationen, in denen das primäre VTE-Risiko hoch ist, jedoch keine ausreichende Evidenz und folglich keine eindeutige Leitlinienempfehlung zur Prophylaxe und / oder Therapie existieren,
- b) Gezielte Förderung von Studien zur Ermittlung optimierter Therapien und zur Risikostratifizierung für schwer zu behandelnde Gruppen, wie Kinder und Jugendliche, schwangere Frauen, Patienten mit Lebererkrankungen oder chronischen neurologischen oder Demenzerkrankungen. Neben den komplexen medizinischen Besonderheiten dieser Patientengruppen sind hier auch medizin-ethische und haftungsrechtliche Besonderheiten zu berücksichtigen.

11.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Blutungsrisiko bei Patienten mit VTE

Wie oben dargestellt, birgt die Therapie mit Antikoagulantien von Patienten mit VTE ein erhebliches Blutungsrisiko.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Studien zum besseren Verständnis der klinischen Prädiktoren für Blutungen, sowie Identifikation von Biomarkern mit hohem prädiktiven Wert, welche in Risikomodellen (risk assessment models, RAMs) zusammengefasst werden können,
- b) Förderung von Studien zur Validierung und Anpassung von RAMs in großen und gesundheitsökonomisch bedeutsamen Risikopopulationen (Patienten mit Vorhofflimmern, venösen Thromboembolien oder arterieller Verschlusskrankheit),
- c) Versorgungsforschung zur Bedeutung einer besseren Risikoauflärung, einer Reduktion der Risikoaversion und zur Implementierung von RAMs mit Bezug auf Aufwand, Akzeptanz, Umsetzung und Kosteneffektivität solcher Maßnahmen.

11.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Neue Therapieprinzipien der Antikoagulation - Identifizierung neuer therapeutischer Ziele zur Entwicklung wirksamer Antithrombotika, die keine Blutungen verursachen.

Aktueller Kenntnisstand

Derzeit werden etwa ein Dutzend intravenöser und oraler Wirkstoffe zur Blutverdünnung beispielsweise bei VTE eingesetzt. Alle sind auf die Hemmung der zentral in der Gerinnungskaskade agierenden Faktoren Xa und Thrombin gerichtet. Die Hemmung dieser Enzyme kann zwar eine hochwirksame Prophylaxe oder Therapie von Blutgerinnseln ermöglichen, führt in der Folge aber konsequenterweise zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos. Bei etwa 1 Million akut oder dauerhaft antikoagulierter Patienten in Deutschland und einem statistischen Blutungsrisiko von 2 – 5 % /Jahr wird deutlich, welche enorme medizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung in der Optimierung des Blutungsrisikos von Blutverdünnern liegt.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Erste Versuche, mit Faktor XI-Hemmern verliefen vielversprechend, da diese Medikamente die zentralen Faktoren der Gerinnungskaskade unbeeinflusst lassen, jedoch wirkverstärkende Mechanismen innerhalb dieser Kaskade unterbrechen. Dieses Konzept führte in Studien zur VTE-Prophylaxe im Vergleich zu klassischen Gerinnungshemmern zu einer Reduktion der Gerinnsel- und Blutungsinzidenz. Leider ist die Nutzbarkeit dieser neuen Medikamente im klinischen Alltag noch durch eine ungünstige pharmakologische Handhabbarkeit und eine aufwändige Produktion der Medikation limitiert.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Forschung, welche die Identifizierung neuer Wirkstoffe zur Hemmung alternativer thrombotischer Pfade erlaubt – Die Einführung solcher Substanzen würde einen unerfüllten Bedarf in sehr großen Patientengruppen ansprechen, in denen das Thromboserisiko hoch ist, der Einsatz von Antikoagulationsmitteln jedoch aufgrund von Blutungsrisiken eingeschränkt oder gänzlich vermieden wird.

12

HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN

12.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Hämophilien

Florian Langer, Hamburg; Anne Angelillo-Scherrer, Bern; Jan Beyer-Westendorf, Dresden; Johanna Kremer Hovinga, Bern; Ingrid Pabinger-Fasching, Wien; Karolin Trautmann, Dresden

Aktueller Kenntnisstand

Hämorrhagische Diathesen stellen eine spezielle Herausforderung im Klinikalltag und eine erhebliche gesundheitsökonomische Belastung dar. Hämorrhagische Diathesen sind häufig angeboren, können jedoch auch erworben sein. Patienten mit schweren hereditären hämorrhagischen Diathesen leiden trotz der therapeutischen Fortschritte während der letzten Jahrzehnte noch immer an Langzeitfolgen, welche die Lebensqualität der Betroffenen erheblich reduziert. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die schwere Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) und Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel) zu nennen. Viele Patienten mit diesen Gerinnungsstörungen entwickeln trotz frühzeitiger und intensiver Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten seit der Kindheit im Erwachsenenalter irreversible Gelenkschäden (sog. hämophile Arthropathie), die nicht nur mit Schmerzen, sondern auch mit krankheitsbedingten Fehltagen und verminderter Teilhabe an sozialen Aktivitäten einhergehen. Daraus ergibt sich, dass hämorrhagische Diathesen auch in der nächsten Dekade eine absolute Forschungspriorität darstellen.

Ärztinnen und Ärzte, die sich schwerpunktmäßig mit der Behandlung von Patienten mit Hämophilie beschäftigen, werden vor neue Herausforderungen gestellt: Während die intravenöse Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren bis vor wenigen Jahren mit herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten Faktorkonzentraten erfolgt ist, sind seit kurzer Zeit modifizierte Faktorkonzentrate mit verlängerter Verweildauer (Halbwertszeit) verfügbar, die einerseits seltenere Venenpunktionen erlauben und andererseits sehr wahrscheinlich einen besseren Schutz vor Gelenkblutungen und Folgeschäden ermöglichen. Methoden der Halbwertszeitverlängerung von Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentraten sind die Fusion mit Albumin oder der Fc-Domäne von IgG-Immunglobulin und die chemische Modifikation im Sinne einer PEGylierung.

Eine schwerwiegende Komplikation der Substitutionstherapie mit klassischen oder modifizierten, Halbwertszeit-verlängerten Faktorkonzentraten bleibt die Entwicklung von sog. Hemmkörpern gegen den zugeführten Faktor, der vom Immunsystem als fremd erkannt wird. Die Entwicklung von Faktor VIII- oder Faktor IX-Hemmkörpern stellt eine potentiell lebensbedrohliche Situation dar, weil die Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten unwirksam wird.

Vor diesem Hintergrund ist die Entwicklung von innovativen Medikamenten von einem großen wissenschaftlichen und gesundheitsökonomischen Interesse. Diese Medikamente haben eine andere Molekülstruktur als Faktor VIII oder IX und werden daher vom Immunsystem nicht mehr als fremd erkannt. Einige dieser Medikamente können bei Hämophilie A und B sowie bei Patienten mit oder ohne

Hemmkörper eingesetzt werden. Andere innovative Therapiestrategien zielen auf eine Ausbalancierung des Hämostasesystems bei Patienten mit Hämophilie A oder B mit oder ohne Hemmkörper ab.

Die Entwicklung von Gentherapien bei Patienten mit Hämophilie A oder B hat inzwischen die Phase der späten klinischen Entwicklung erreicht und steht vor der ersten Zulassung. Besonders wirkungsvoll sind diesbezüglich Ansätze unter Verwendung von Vektoren auf Basis der Adeno-assoziierten Viren (AAV). Die einmalige intravenöse Infusion dieser AAV-Vektoren mit dem F8- oder F9-Gen kann eine langfristige Anhebung von Faktor VIII oder Faktor IX auf Werte bewirken, die für einen wirksamen Schutz vor schweren Blutungen ausreichend sind.

Neben der „klassischen“ Hämophilie stellen angeborene oder erworbene Störungen der Thrombozytenfunktion/-zahl oder des Von-Willebrand-Faktors häufige komplikationsträchtige und prognoserelevante Blutungsneigungen dar. Darüber hinaus existiert eine sehr große Gruppe von Patienten mit einer zwar milden, aber klinisch relevanten Blutungsneigung, bei denen keine etablierte Hämostasestörung identifiziert werden kann (sog. „Blutungsneigung unbekannter Ursache“). Zuletzt wurden verschiedene Abnormitäten identifiziert (z. B. genetische Veränderungen im F5-Gen mit einer Erhöhung von TFPI), die bei einzelnen Familien die Blutungsneigung erklären konnten. Jedoch bleiben über 50% aller Patienten mit milder bis mittelschwerer Blutungsneigung ohne Diagnose und damit ohne wirksame Therapie.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Aus den zuvor gemachten Ausführungen ergeben sich die folgenden konkreten Forschungsziele:

- a) Identifikation von neuen Risikofaktoren für die Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder Faktor IX mit besonderer Fokussierung auf genetische Risikoprofile und immunologische Biomarker mit dem Ziel, Patienten mit Hämophilie eine bestmögliche Differentialtherapie (herkömmliche Substitutionstherapie vs. faktorunabhängige Therapie) anzubieten – Zusätzlich müssen durch weitere präklinische, tierexperimentelle Studien die immunologischen Mechanismen entschlüsselt werden, die zur Hemmkörperentwicklung beitragen, um diese gefürchtete Komplikation zu verhindern oder die Erfolgsaussichten einer ITI zu verbessern,
- b) Entwicklung und Validierung von neuartigen Labormethoden, um im klinischen Behandlungsalltag die hämostatischen Effekte der neuen Hämophilie-Therapien (Emicizumab, Fitusiran, Anti-TFPI, APC-Inhibitor) im Sinne eines Monitoring zu überprüfen. Zudem sind mechanistische Untersuchungen zwingend erforderlich, um die synergistischen Effekte einer faktorabhängigen und -unabhängigen Therapie zu definieren, damit in Notfallsituationen eine überschießende Gerinnungsaktivierung mit der Gefahr einer Thrombusbildung vermieden werden kann,

- c) Systematische Erfassung von altersabhängigen kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit angeborener Blutungsneigung im Rahmen von multizentrischen Kohortenstudien mit dem Ziel, die Prävalenz und die aktuelle Versorgung dieser Erkrankungen zu erfassen – Zudem bedarf es kontrollierter präklinischer Studien, um das Ausmaß einer Autoantikoagulation unter Verwendung der modernen Therapiestrategien im Vergleich zu einem angemessenen Kontrollkollektiv zu definieren,
- d) Systematische Untersuchung von Patienten mit ungeklärter Blutungsneigung unter Verwendung von innovativen Labormethoden, einschließlich globaler Genanalysen (z. B. NGS), mit dem Ziel, neue Defekte der plasmatischen, thrombozytären oder vaskulären Hämostase zu identifizieren.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Erhalt bzw. Ausbau von akademischen Behandlungszentren der Hämostaseologie, welche eine kritische Masse an innovativen Labormethoden vorhalten, um bei Patienten mit bisher ungeklärter Blutungsneigung das diagnostische und therapeutische Vorgehen zu verbessern,
 - b) Förderung von präklinischen, tierexperimentellen Untersuchungen zur den immunologischen Mechanismen, die zur Hemmkörperentwicklung beitragen,
 - c) Förderung von Forschung zur Entwicklung und Validierung von neuartigen Labormethoden, um im klinischen Behandlungsalltag die hämostatischen Effekte der neuen Hämophilie-Therapien (E-micizumab, Fitusiran, Anti-TFPI, APC-Inhibitor) im Sinne eines Monitoring zu überprüfen,
 - d) Förderung von Forschung an Patienten mit ungeklärter Blutungsneigung unter Verwendung von innovativen Labormethoden, einschließlich globaler Genanalysen (z. B. NGS), mit dem Ziel, neue Defekte der plasmatischen, thrombozytären oder vaskulären Hämostase zu identifizieren.
-

13

ALLGEMEINE FORSCHUNGSDESIDERATE UND STRUKTURELLE VORAUSSETZUNGEN

13.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Die Durchführung von unabhängigen, akademischen klinischen Studien

Michael Hallek, Köln; Carsten Bokemeyer, Hamburg; Tim H. Brümmendorf, Aachen; Hartmut Döhner, Ulm; Martin Dreyling, München; Nicole Gökbüget, Frankfurt a. Main; Volker Heinemann, München; Axel Heyll, Düsseldorf; Monika Klinkhammer-Schalke, Regensburg; Michael Koller, Regensburg; Diana Lüftner, Berlin; Axel Mühlbacher, Neubrandenburg; Tobias Pukrop, Regensburg; Christoph Röllig, Dresden; Hubert Serve, Frankfurt a. Main; Martin Schuler, Essen; Bernhard Wörmann, Berlin

Aktueller Kenntnisstand

Klinische Studien sind ein wesentlicher Schlüssel zum medizinischen Fortschritt: Als zentraler Baustein der translationalen Medizin sind sie entscheidend für die wissenschaftlich kontrollierte Überführung neuer medizinischer Erkenntnisse in die Versorgung. Aus diesem Grund hat sich jüngst der Wissenschaftsrat in einem ausführlichen Gutachten mit diesem Thema beschäftigt.⁶ Die in diesem Papier enthaltenen Anregungen werden von der DGHO explizit unterstützt.

Klinische Studien leisten einen gesamtgesellschaftlich wichtigen Beitrag zu einem effizienten, effektiven und am Patientenwohl orientierten Gesundheitssystem sowie zu einer wettbewerbsfähigen Gesundheitswirtschaft. Insbesondere in der Krebsforschung als hoch innovativem und ökonomisch relevantem Gebiet sind klinische Studien von extrem hoher Bedeutung für die Patienten.

Deutschland ist international ein wichtiger Standort für die Durchführung klinischer Studien, die die Entwicklung und Zulassung von Wirkstoffen, Verfahren und Produkten zum Ziel haben und damit ein kommerzielles Verwertungsinteresse verbinden (sog. „kommerzielle“ klinische Studien). Die internationale Entwicklung, mit aufstrebenden Wissenschaftsnationen und Ländern, die der Gesundheitsindustrie bei klinischen Studien mit sehr guten Bedingungen der Patientenrekrutierung und günstigen regulatorischen wie Vertragskonditionen entgegenkommen, ist jedoch auch für den Standort Deutschland eine zunehmende Herausforderung.

Neben der Problematik, dass innovative Studien (Phasen I und II) mit industriellen Partnern aufgrund der im Vergleich zu vielen europäischen und internationalen Wettbewerbern anspruchsvollen administrativen Prozesse und der hohen Kosten in Deutschland zunehmend weniger durchgeführt werden, ist auch das Potential „nichtkommerzieller“ oder „wissenschaftsgetriebener“ klinischer Studien nicht ausgeschöpft. Dies hat negative Folgen für Patientinnen und Patienten und das Gesundheitssystem insgesamt: Es gibt einen besonderen Bedarf vor allem an solchen klinischen Studien, die, oftmals sehr ressourcen-, zeit- und personalintensiv, die offenen komplexen Fragen der Krebstherapie und -diagnostik adressieren und zur Entwicklung von wesentlichen Entscheidungsgrundlagen, Standards und Leitlinien beitragen und die nicht im Fokus der forschenden Pharmazeutischen Industrie stehen.

⁶ Wissenschaftsrat, Drs. 7301 -18, Hannover 19 10 2018, Empfehlungen zu Klinischen Studien.

Auf dem Gebiet der Pharmakotherapie muss hierfür eine Plattform geschaffen werden, über welche pharmazeutische Hersteller innovative (hochpreisige) Medikamente für unabhängig in ihrer Qualität geprüfte Studien zur Verfügung stellen. Durch die „einflussfreie Kofinanzierung“ sollen wissenschaftlich und gesundheitsökonomisch relevante Untersuchungen ermöglicht werden.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Für unabhängige, klinische Studien gibt es in Deutschland derzeit ein viel zu geringes öffentliches Förderangebot, und auch die erforderlichen infrastrukturellen Rahmenbedingungen für solche häufig sehr aufwendigen Studien sind nicht an allen Standorten, die klinische Studien durchführen, gewährleistet.

Deshalb sollten die Chancen genutzt werden, die sich aus den gegenwärtigen Änderungen am regulatorischen Rahmen v. a. auf Ebene der Europäischen Union sowie durch das neue nationale Strahlenschutzgesetz ergeben, um die bislang vielfach eher restriktive Regulierung im Bereich klinischer Studien künftig zu erleichtern. Gleichzeitig sollten die hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards im Interesse der Patientinnen und Patienten aufrechterhalten werden.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Die Förderlandschaft für klinische Studien sollte darauf ausgerichtet sein, geeignete Förderformate für die gesamte Bandbreite klinischer Fragestellungen zu bieten. Dabei müssen komplexe, klinische Phase III-Studien gesondert gefördert werden, welche häufig mit großem Aufwand und unabhängig von der Industrie Praxis-relevante Fragen untersuchen.
- b) Diese Förderung soll in einem transparenten, wissenschaftsgeleiteten und wettbewerblichen Verfahren vergeben werden und auch zeitaufwendige, kostenintensive Studien (acht bis zehn Jahre, Kosten über fünf Millionen Euro) unterstützen. Eine bereits existierende, aber eher selten genutzte Möglichkeit ist die Finanzierung klinischer Studien mit versorgungsrelevanten Fragestellungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Beispielhaft sei hier auf die Studie des G-BA zur Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation beim multiplen Myelom verwiesen (<https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/666/>). Eine Erweiterung der gesetzlichen Möglichkeiten zur Finanzierung solcher Studien durch den G-BA wäre wünschenswert.
- c) Schaffung eines Systems der unbeeinflussten Bereitstellung innovativer, hochpreisiger Krebsmedikamente und Verfahren durch die Gesundheitsindustrie für unabhängige, akademisch getriebene Studien (Vgl. NCI Cancer Therapy Evaluation Program),

- d) Unterstützung des erforderlichen Wandels zu einer akademischen Aufwertung klinischer Studien in den Anerkennungsstrukturen und -kulturen der akademischen Einrichtungen,
- e) Förderung von Organisationen, die bereits Erfahrung mit vergleichbaren unabhängigen, transparenten und wissenschaftsgeleiteten Studien haben.

13.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Priorisierung von Therapiezielen auf Basis der Patientenpräferenzen und Dokumentation von patientenberichteten Outcome-Parametern (PRO) in der Onkologie

Bernhard Wörmann, Berlin; Carsten Bokemeyer, Hamburg; Tim H. Brümmendorf, Aachen; Hartmut Döhner, Ulm; Martin Dreyling, München; Nicole Gökbüget, Frankfurt a. Main; Michael Hallek, Köln; Volker Heinemann, München; Monika Klinkhammer-Schalke, Regensburg; Michael Koller, Regensburg; Diana Lüftner, Berlin; Axel Mühlbacher, Neubrandenburg; Tobias Pukrop, Regensburg; Hubert Serve, Frankfurt a. Main; Martin Schuler, Essen

Aktueller Kenntnisstand

Das Spektrum onkologischer Behandlung reicht von abwartendem Verhalten bis zu hochintensiver Chemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation oder gentherapeutischen Eingriffen. Als höchste Ziele gelten Heilung und/oder langes Leben mit guter Lebensqualität. Für viele, vor allem auch für ältere Patienten, stehen weitere Ziele im Fokus: Symptomfreiheit, Verhinderung belastender Symptome, Vermeidung therapie-assoziiierter Nebenwirkungen, Wiedergewinnung und Erhalt von Lebensqualität und autarker Funktionsfähigkeit entsprechend der individuellen Lebensplanung. Mit der Vielfalt neuer und unterschiedlicher Therapieverfahren kann der zunehmend gut informierte Patient noch stärker in die Therapieentscheidung („shared decision making“) und die Auswahl der für ihn bestgeeigneten Behandlung einbezogen werden. Die Beurteilung einer Krebstherapie aus der Sicht der Betroffenen wird immer wichtiger und sollte die Beurteilung durch den Arzt ergänzen. Patientenpräferenzen spielen eine wesentliche Rolle bei der individuellen Entscheidung.

Für die Beurteilung von Behandlungs- bzw. Versorgungsaspekten aus der Sicht des jeweiligen Patienten stehen bereits Instrumente zur Erhebung der Patientenpräferenzen und der Patientenberichteten Outcome-Parameter bereit. Sie werden aber nicht systematisch bei der Entscheidungsfindung eingesetzt und erlauben bisher auch keine Stratifizierung der Therapieoptionen.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahren

Zur Nutzung von Patientenpräferenzen und Parametern des patientenberichteten Outcome müssen diese Daten umfassend, zuverlässig und sicher im Rahmen aller klinischen Studien erfasst werden. In der Anwendung der Daten ist ein Umdenken erforderlich. Darüber hinaus sollten zielgerichtete Interventionsmöglichkeiten angeboten werden. Eine Therapie, auch eine Studie, wird dann erfolgreich sein, wenn die von den Patienten individuell festgelegten Ziele erreicht werden. Diese können in einem heterogenen Patientenkollektiv unterschiedlich sein.

Erforderliche Maßnahmen:

- a) Förderung der methodischen Weiterentwicklung von PROs und Präferenzstudien in der onkologischen Versorgung,
- b) Förderung von Studien, die PROs rasch und datengeschützt mittels elektronischer Medien erfassen,
- c) Schaffung permissiver (datenschutz-)rechtlicher und informationstechnologischer Rahmenbedingungen,
- d) Förderung der Entwicklung von Instrumenten der Präferenzmessung zur Priorisierung von Endpunkten,
- e) Förderung der Entwicklung von Instrumenten zu stratifizierten Diagnostik- und Therapie-Empfehlungen auf Basis der Patientenpräferenzen und Patienten-berichteten Outcomes.

13.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Implementierung von strukturellen Veränderungen im Gesundheitswesen

Michael Hallek, Köln; Carsten Bokemeyer, Hamburg; Stefan Fröhling, Heidelberg; Hubert Serve, Frankfurt a. Main

Aktueller Kenntnisstand

Forschung an Krebs wird heute unmittelbar in Behandlungsstrategien überführt. Andererseits generieren Ergebnisse aus Krebstherapien neue Forschungsfragen. Daher müssen Forschung an Krebs und Behandlung in enger Kooperation und Vernetzung organisiert sein. Dieses Erfordernis wird durch die ständig zunehmende Verwendung von Omics-Technologien als relevante translationale Begleitforschung und als Biomarker noch verstärkt. Dazu ist eine forschungsbasierte und „wissensgenerierende“ Versorgung notwendig. Aus dieser Erkenntnis folgen grundsätzliche strukturelle Veränderungen – sowohl in der Forschung als auch für die Behandlung von Krebs sowie für das System an sich. Aufgrund der sehr starken Dynamik in der Onkologie sind heute die Forschungserkenntnisse

manchmal in wenigen Jahren praxisrelevant. Außerdem werden neue Medikamente oft als Einzelsubstanzen entwickelt, entfalten aber ihre eigentliche Wirkung erst in Kombination. Darüber hinaus sind die Ergebnisse neuer Therapien in der breiten Versorgung nicht immer mit denen einer selektionierten Studienpopulation gleich. Diese Tatsache lässt die Forschung und die Behandlung von Krebspatienten verschmelzen, um aus den vorhandenen Daten den maximalen Erkenntnisgewinn zu erzielen. Dabei ist sicherzustellen, dass sich die Krankenversicherung an der Wissensgenerierung aus der Versorgung beteiligt, aber keine Forschung finanziert.

Ziele der Forschung in den nächsten 5 Jahrene

Das Ziel ist, eine Umstrukturierung des Gesundheitswesens in diesem Bereich zu schaffen, indem eine integrierte, wissensgenerierende onkologische Versorgung geschaffen wird. Diese erfolgt in Sektoren-übergreifenden Netzwerken mit den bereits vorhandenen stationären und vertragsärztlichen Versorgern in der Onkologie. Hierbei wird nicht angestrebt, dass die sogenannten Zentren (z.B. Comprehensive Cancer Centers) die anderen Leistungserbringer verdrängen, sondern diese bzw. deren Patienten sollen durch die Vernetzung mit den Zentren profitieren. Konkret werden regionale translationale Tumorkonferenzen aufgebaut und finanziell unterstützt, insbesondere, aber nicht ausschließlich bei Krebserkrankungen mit hohem medizinischen Bedarf und hoher Innovationsdichte. Die Patientenselbsthilfe wird in diese Netze integriert.

In diesen Netzen muss die umfassende und gemeinsame Nutzung von klinischen Daten mit relevanten, bildgebenden, biologischen oder molekulargenetischen Daten („Omics“) zur Regel werden. Die Daten gehören dem Patienten, der sie der Forschung zur Wissensgewinnung übertragen kann (Patientenwille vor Datenschutz). Durch staatliche Maßnahmen soll die Weiterleitung der Daten in die klinischen Krebsregister (§65c SGB V) als hoheitliche Aufgabe sichergestellt werden. Die regional tätigen CCCs könnten hier als Datensammelstellen tätig werden, welche die Informationen an die Klinischen Krebsregister weiterleiten. Eine Finanzierung dieser Maßnahmen ist sicherzustellen. Die Steuerung dieser Maßnahmen wird einer nationalen Einrichtung übertragen, die wissen(schaft)s-gesteuert arbeiten muss.

Zusammenarbeit und Vernetzung: Die onkologische Regelversorgung in Deutschland soll einen Qualitätssprung erfahren. Um wesentliche Fortschritte zu erzielen und Innovationen an den Patienten zu bringen, dürfen Forscher und Ärzte nicht länger im akademischen Streben um Publikationen und Impact-Faktorpunkte, sowie im wirtschaftlichen Wettbewerb um Marktanteile im Gesundheitswesen arbeiten, sondern müssen sich vernetzen.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Es soll durch Etablierung einer integrierten, wissensgenerierenden onkologischen Versorgung eine Umstrukturierung des Gesundheitswesens geschaffen werden. Diese erfolgt in Sektoren-übergreifenden Netzwerken mit den bereits vorhandenen stationären und vertragsärztlichen Versorgern in der Onkologie. Die Patientenselbsthilfe wird in diese Netze integriert.
 - b) Die für einen freien Austausch von Wissen über die Patienten schädlichen Sektorengrenzen zwischen ambulant und stationär im Gesundheitswesen müssen konsequent abgebaut werden, Zusammenarbeit zwischen Krankenhäusern und Praxen, Universitäten und nicht-universitären Einrichtungen, sowie zwischen verschiedenen Berufs- oder Facharztgruppen muss zur Regel werden.
 - c) Die dafür nötigen Voraussetzungen zum Austausch von patientenrelevanten Informationen im Sinne der Forschung und Wissens-Generierung auf diesem Gebiet müssen geschaffen (Nutzbar-machung von „big data“ für die Krebsforschung) werden.
-

ISBN 978-3-9818079-6-7