



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

der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Kurzversion für die Pressekonferenz

Berlin, 14. März 2019

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

Alexanderplatz 1

10178 Berlin

Tel.: 030 27876089- 0

Fax: 030 27876089-18

E-Mail: info@dgho.de

Internet: www.dgho.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Prävention und frühzeitige Diagnose von Krebserkrankungen, einschließlich der Evaluation in der Versorgungsforschung.....	1
3	„Genomic Profiling“ und „Big Data“.....	2
4	Immunologische Behandlung von Krebserkrankungen.....	4
5	Infektionen bei Krebspatienten	6
6	Stammzellbiologie und Hämatopoese: Reprogrammierung von adulten Stammzellen und differenzierenden Stammzellen für Gewebeersatztherapien	7
7	Genome Editing und Gentherapie: Neue Möglichkeiten zur therapeutischen Korrektur von vererbten Bluterkrankungen.....	8
8	Epigenetische Mechanismen: Neue therapeutische Targets für Krebs- und Bluterkrankungen	8
9	Venöse Thromboembolien	9
10	Hämorrhagische Diathesen.....	10
11	Intensivmedizinische Versorgung onkologischer Patienten.....	11
12	Supportive care and end of life care questions	11
13	Allgemeine Forschungsdesiderate und strukturelle Voraussetzungen	13

1 Einleitung

Auf dem Gebiet der Krebs- und Bluterkrankungen findet derzeit ein sehr 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 schnell verändert. Die Molekulargenetik ist zum festen Bestandteil der Diagnostik 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, um 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 e. V. (DGHO) hat daher eine Roadmap für die Forschung auf diesem Gebiet entwickelt, welche die wesentlichen Forschungsfragen unserer Zeit zusammenfasst und konkrete Vorschläge macht, wie durch eine Bündelung von Maßnahmen, insbesondere durch eine strategische Wissenschafts-Förderung, der Anschluss an die Weltspitze in der Forschung erhalten oder wieder hergestellt werden kann.

2 Prävention und frühzeitige Diagnose von Krebserkrankungen, einschließlich 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.

2.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Systematische Prüfung des Stellenwertes und Durchführung von genetischer Risikoerkennung und Prävention

- a) Es sollen Mittel zur Verfügung gestellt werden, um die Erforschung geeigneter Präventions- und Vorsorgemaßnahmen zu unterstützen. In diesem Bereich können insbesondere die Programme im Rahmen der „Nationalen Dekade gegen Krebs“ entsprechende finanzielle Mittel bereitstellen, um größere Kohortenstudien durchführen zu können.
- b) Besondere Aufmerksamkeit sollten Untersuchungen zur Erforschung von frühen Biomarkern (ctDNA) für Krebsentwicklung erfahren, weil diese das Potential einer gezielten, nicht invasiven Früherkennung bei Risikopatienten beinhalten.

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

- 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 große, multizentrische Studien zur Überprüfung der Wertigkeit von Bewegungs- und Ernährungsinterventionen zur Sekundär- und Tertiärprävention und zur Therapie von Krebs.

2.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Langzeitüberleben mit und nach Krebs

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 häufig Krebs- oder Therapiebedingten Langzeitfolgen, die einer besonderen Nachsorge, aber auch Prävention und ggfs. Therapie bedürfen. Diese Patienten müssen besser erfasst werden. Die Langzeitfolgen von Krebstherapien sind ein neuer, bedeutsamer Forschungsgegenstand.

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 „Genomic Profiling“ und „Big Data“

3.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Förderung der Integration von genomischen und epigenomischen Profilen zur Medikamentenentdeckung und Stratifizierung von Patienten, unter Einbeziehung von genomischen Methoden zur Sequenzierung und Analyse von Krankheitssubtypen

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 eine wichtige Rolle und beeinflussen zunehmend klinische Entscheidungsprozesse.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Weiterer Ausbau von Biobanken und klinischen Studien zu dieser Thematik.
- b) Aufstockung der Sequenzierungskapazitäten.
- c) Ergänzung und entschlossener Ausbau neuester Technologien wie i) „long read sequencing“ zur zusätzlichen Detektion von strukturellen Variationen und epigenetischen Modifikationen und ii) „single-cell sequencing“.
- d) Ausbau der Computerinfrastruktur (inklusive der Veröffentlichung und Nutzbarmachung großer Datensätze).
- e) Verstärkte Ausbildung von Fachärzten und Spezialisten in *Clinical Genomics/Humangenetik* und Förderung von „Systembiologen“ und „Computational Biologists“.

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

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 Evolutions-Prozesse in Zukunft deutlich wirksamere therapeutische Therapie-Strategien gegen Krebs hervorbringen wird.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Verwendung bzw. Schaffung von longitudinal beobachteten gut annotierten Patienten-Kohorten 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 Krebsevolution 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 Praxis-verändernde Studien zu ermöglichen.

3.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Krankheitsmodelle zur Targetidentifikation und -validierung

Modellorganismen, insbesondere die Maus, sind essentielle Bausteine einer translationalen experimentellen Forschung. Es existieren etliche „genetically engineered mouse models“ (GEMM), 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.

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 essentiellen Modelle (präklinisches Imaging, präklinische Chemie, präklinische Pathologie).
- c) Ergänzung und entschlossener Ausbau neuester Technologien in diesem Bereich wie beispielsweise CRISPR/Cas9 *In vivo* „gain- and loss-of-function screening facilities“ sowie Insertionsmutagenese-Screens.
- d) Gezielte Förderung und Entwicklung von Zentren zur Herstellung und Untersuchung von Tumormodellen in genetisch modifizierten nicht-humanen Primaten.

3.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Klonale Hämatopoese

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 („gesund“) 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.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Einrichtung einer nationalen Arbeitsgruppe „CHIP und assoziierte Erkrankungen“ zur Entwicklung von standardisierten Methoden zur sensitiven Detektion/Quantifizierung von Mutationen, welche CHIP begünstigen (um einen breiten Einsatz und multizentrische Analysen zu ermöglichen).
- b) Schaffung interdisziplinärer Kooperationsplattformen (zum Beispiel 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 dieser neuen Arbeitsgruppe.
- 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 sie 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

Erforderliche Maßnahmen

- a) CAR-T-Zellen: Der große Entwicklungsrückstand Deutschlands im internationalen Vergleich erfordert umgehend gezielte Anstrengungen in Kooperation aller beteiligten Parteien. Die oben genannten Ziele können nur im Rahmen eines Masterplans erreicht werden, in dem ein nationales CAR-Netzwerk mit in Einzelbereichen (z. B. Immunologie, Vektor-Design, Produktion, Therapie, Genetik und Biostatistik) ausgewiesenen Spitzenzentren gefördert wird. Zur Erreichung der Ziele ist aufgrund des technologischen Rückstands (z. B. Vektorproduktion) zusätzlich eine enge Kooperation mit industriellen Herstellern erforderlich und sollte Teil eines Masterplans sein.
- 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: Entwicklung weiterer immunologischer Therapieverfahren

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.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Umfassende Maßnahmen zur Förderung ggfs. standortübergreifender Sequenzier- und Bioinformatikstrukturen.
- b) Umfassende Maßnahmen zur Förderung früher, präziser, d. h. personalisierter Immunkonzepte in der Klinik (Translation) sowie Förderung der Nachhaltigkeit erfolgversprechender immunonkologischer Therapieverfahren.

4.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Bispezifische Antikörper, Immunkonjugate, Immunevasionsmechanismen sowie Kombination von zielgerichteter Therapie und Immuntherapie

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 Blinatumomab (CD3xCD19) für die Behandlung der ALL federführend in Deutschland präklinisch und klinisch entwickelt.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Zügige Implementierung von Förderprogrammen für präklinische/translationale Studien mit bispezifischen 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).

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

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.

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 transplantations-spezifischen Prozeduren und Nachsorgeprogramme.

5 Infektionen bei Krebspatienten

5.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Prävention und Prophylaxe

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.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Es sollen über geeignete Förderinstrumente Impfraten und Impfansprechen wissenschaftlich untersucht werden, mit dem sekundären Ziel, auch dadurch Impfraten zu erhöhen.
- b) Zulassungsverfahren durch BfArM und PEI sollen zukünftig Standards in Prävention und Prophylaxe berücksichtigen.

5.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Resistenzentwicklung

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.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Es soll eine interdisziplinäre klinische Arbeitsgruppe „Rationaler Antiinfektiva-Einsatz und Multiresistenz 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

Virusinfektionen haben in der Hämatologie und Onkologie zweifache Bedeutung: zum einen lösen sie Krebs aus, zum anderen verursachen sie Infektionen während der Therapie. Tumorauslösend sind vor allem Papillomaviren, Hepatitis-Viren, Epstein-Barr Virus (EBV) und HIV.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Es soll über geeignete Förderinstrumente eine multizentrische Plattform für interventionelle Studien und Register für Virusinfektionen erstellt werden.
- b) Es soll durch geeignete Förderinstrumente die Entwicklung zellulärer Virustherapien ermöglicht werden.

5.4 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Digitale Methoden der infektiologischen Forschung

Die Anwendung von digitalen Methoden birgt für die Infektionsforschung ein erhebliches Innovationspotenzial.

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 Stammzellbiologie und Hämatopoese: Reprogrammierung von adulten Stammzellen und differenzierenden Stammzellen für Gewebeersatztherapien

6.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung von künstlichen, funktionalen Nischen zur Expansion replizierender humaner Stammzellen

In den vergangenen Jahren konnten wesentliche zelluläre und humorale Regulatoren in der hämatopoetischen Stammzellnische beschrieben und deren Funktion sowohl während der Homöostase als auch unter Stressbedingungen erarbeitet werden.

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.

6.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung von „Designer“-Thrombozyten oder –Erythrozyten, sowie Ermöglichung von deren Einsatz für therapeutische Zwecke in der Großproduktion

Die Herstellung von Erythrozyten und Thrombozyten aus CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen, aus embryonalen Stammzellen, aus induzierten pluripotenten Stammzellen, sowie aus immortalisierten Zelllinien ist im Labormaßstab bereits möglich. Durch technischen Fortschritt wurde die Ausbeute mittlerweile so erhöht, dass eine Produktion dieser Zellen in ausreichender Menge für therapeutische Einsätze realistisch erscheint.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Forschungsprojekten und Programmen die das Ziel haben, die Verwendung von Designer-Zellen für die Therapie zu entwickeln.

7 Genome Editing und Gentherapie: Neue Möglichkeiten zur therapeutischen Korrektur von vererbten Bluterkrankungen

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

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

Erforderliche Maßnahmen

- a) Die Interaktionen zwischen Spezialisten für Genome Editing, Hämatopoese/Stammzellforschung, Stammzelltransplantation und kongenitalen Bluterkrankungen sollen entscheidend gestärkt werden, z. B. durch die Bildung eines interdisziplinären Forschungskonsortiums oder Forschungsverbands (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 im Bezug auf die Integrität des Gesamtgenoms des Patienten und der Folgegenerationen zu diskutieren.
- c) Kooperationen mit anderen führenden internationalen Zentren sollen gefördert werden.

8 Epigenetische Mechanismen: Neue therapeutische Targets für Krebs- und Bluterkrankungen

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

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 so genannten epigenetischen Mechanismen sind wichtig, da sie Veränderungen während der Entwicklung, des Alterungsprozesses oder bei der Spezialisierung von Gewebetypen steuern. 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.

Erforderliche Maßnahmen zur Umsetzung in der deutschen Forschungslandschaft

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

9 Venöse Thromboembolien

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.

9.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Primärprävention der VTE und Entwicklung von molekularen Biomarkern

Erforderliche Maßnahmen zur Umsetzung in der deutschen Forschungslandschaft

- 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.

9.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Sekundärprävention nach VTE

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:

- 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 medizinethische und haftungsrechtliche Besonderheiten zu berücksichtigen.

9.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Blutungsrisiko bei Patienten mit VTE

Die Therapie mit Antikoagulantien von Patienten mit VTE birgt 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.

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

- 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.

10 Hämorrhagische Diathesen

Hämorrhagische Diathesen stellen eine spezielle Herausforderung im Klinikalltag und eine erhebliche gesundheitsökonomische Belastung dar. 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. Das Gebiet weist international erhebliches Innovationspotential auf (zum Beispiel in Form einer Gentherapie von Hämophilie A und B).

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 (Emicizumab, 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.

11 Intensivmedizinische Versorgung onkologischer Patienten

11.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung von Praxis-relevanten Algorithmen zur Steuerung der intensivmedizinischen Therapie bei Krebspatienten

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 Tumortherapeutika, 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. Ziel muss es sein, wissenschaftliche Grundlagen für die erfolgreiche Entwicklung *onkologischer 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.

12 Supportive care and end of life care questions

12.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Optimierung und wissenschaftliche Evaluation der Verfahren und der Symptomenkontrolle bei Schmerz, Atemnot und Tumorkachexie

Schmerz, Atemnot und Tumorkachexie gehören zu den häufigsten Symptomen von Tumorpatienten, die in fortgeschrittenen Stadien und zum Lebensende hin zunehmen.

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-assoziiertes Symptome und Syndrome verbessert und davon ausgehend neue zielgerichtete Therapie- und Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung dieser zu entwickeln.
- b) Stärkung von multidisziplinären und -professionellen Forschungs- und Versorgungsnetzwerken.

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

Patienten mit unheilbaren und lebensbedrohlichen Krebserkrankungen leiden häufig schon in frühen Stadien der Erkrankung unter belastenden Symptomen oder Problemen im psycho-sozialen 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.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Förderung von Forschung zur Umsetzung der bestmöglichen, effektivsten 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.

12.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Evaluation der Auswirkungen einer Tumorerkrankungen auf das sozioökonomische Umfeld der betroffenen Patienten und ihrer Familien

Eine Krebsdiagnose und -therapie kann – auch in Deutschland – bei Patienten mit erheblichen finanziellen Belastungen einhergehen.

Erforderliche Maßnahmen

- a) Forschungsförderung zur Instrumentenentwicklung und Status Quo Beschreibung finanzieller Belastung und ihrer Folgen in Deutschland.
- b) Aufbau von entsprechenden risikostratifizierten Beratungsangeboten (gemeinsam mit den Sozialdiensten im stationären Bereich, den Beratungsdiensten der Krebsgesellschaften und ggfs. denen Beratungsdiensten der Kassen).
- c) Herstellung einer Datenbasis, um die gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen und Unterstützungsmöglichkeiten für Krebspatienten mit finanzieller Belastung zu adressieren.
- d) Entwicklung und Evaluation von Versorgungsstrategien (Programmen), die für Menschen mit niedrigem SES (sozioökonomischen Status), Migrationshintergrund oder in prekären Arbeitsverhältnissen besseren Zugang zu Prävention, Früherkennung und Therapie onkologischer Erkrankungen ermöglichen.

13 Allgemeine Forschungsdesiderate und strukturelle Voraussetzungen

13.1 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Die Durchführung von unabhängigen, akademischen klinischen Studien

Klinische Studien sind ein wesentlicher Schlüssel zum medizinischen Fortschritt: Als zentraler Baustein der translationalen Medizin tragen sie entscheidend dazu bei, neue medizinische Erkenntnisse in die Versorgung zu überführen.

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

13.2 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Entwicklung von Patienten-berichteten Outcome-Parameter (PRO) in der onkologischen Forschung

Mit der Vielfalt neuer und unterschiedlicher Therapieverfahren und der Anzahl relevanter Outcomes (u. a. symptomfreie Zeit, Lebensqualität, Überlebenszeit, Ausprägung von Nebenwirkungen) und der gleichzeitig konstant zunehmenden besseren Informiertheit der Patienten und ihrer Einbindung in die Therapieentscheidung (shared decision making), wird die Beurteilung einer Krebstherapie auch aus der Sicht der Betroffenen immer wichtiger und sollte die Beurteilung durch den Arzt zunehmend ergänzen.

Erforderliche Maßnahmen:

- a) Förderung der methodischen Entwicklung von PROs in der onkologischen Versorgung.
- b) Förderung von Studien, die PROs in relevanten klinischen Fragestellungen zu untersuchen.
- c) Integration von PROs in nationale Leitlinien der Krebsmedizin.

13.3 FORSCHUNGSPRIORITÄT: Implementierung von strukturellen Veränderungen im Gesundheitswesen

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.

Erforderliche Maßnahmen in den nächsten 5 Jahren

- 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 (Nutzbarmachung von „big data“ für die Krebsforschung) werden.