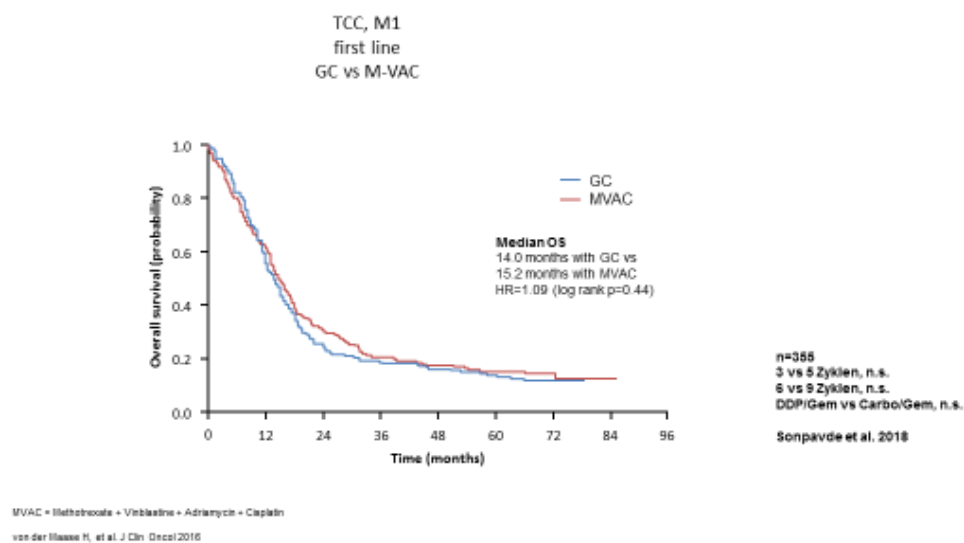


# Immunonkologie des metastasierten Harnblasenkarzinoms

Die Therapie mit Gemcitabin/Cisplatin ist seit 2004 akzeptiert in der Behandlung des metastasierten Harnblasenkarzinoms, ohne dass die Therapie Überlebensvorteile gegenüber dem 26 Jahre alten MVAC-Schema aufweist (Jagoda et al. 1992). Die dosisintensivierte und auf 2 Wochen verkürzte Zykluszeit mit M-VAC weist im Vergleich zum Standard Schema signifikante Vorteile im Ansprechen (62% vs 46%) und im PFS (9.1 vs 8.2 Monate) auf. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich jedoch nicht (Sternberg et al.2001). Insofern stellen die beiden cytostatischen Regime (DDP, Gemcitabine und M-VAC) den Standard in der Erstlinientherapie dar.



Neue immunonkologische Substanzen wie Checkpoint-Inhibitoren haben zu Fortschritten in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms geführt. Dies betrifft ausschließlich Patienten in der Erstlinie, die für Cisplatin nicht geeignet sind. Zusätzlich müssen die Patienten in der Erstlinie PD-L1 positiv sein. Patienten in der Zweitlinie können eine Immunonkologische Therapie nach Progress auf eine Cisplatin haltige Therapie unabhängig vom PD-L1 Status erhalten. Aktuell sind nachstehende Immunonkologika zugelassen: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab haben eine EMA Zulassung; Avelumab sowie Durvalumab sind von der FDA für diese Indikation zugelassen.

## Erstlinienoptionen für die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase

Mit Einführung immunonkologischer Alternativen hat sich das 30 Jahre alte Behandlungsportfolio erstmals erweitert.

Im Gegensatz zur Chemotherapie weist die Immunonkologie lang anhaltende Remissionen auf. Dies bezieht sich jedoch nur auf einen Anteil von ca. 20-25 % der Patienten.

Nachstehend erfolgt eine Darstellung der aktuell geprüften Immunonkologika:

TCC,M1 1st line Zulassungsstudien			
	n	ORR %	med. OS
Gemcitabine,DDP vs M-VAC	203	49%	13.8
Atezolizumab	119	24%	16.3
Pembrolizumab	370	27%	11.5

v.d. Maase et al. 2016, Balar et al.2018, Vukcy et al. 2018

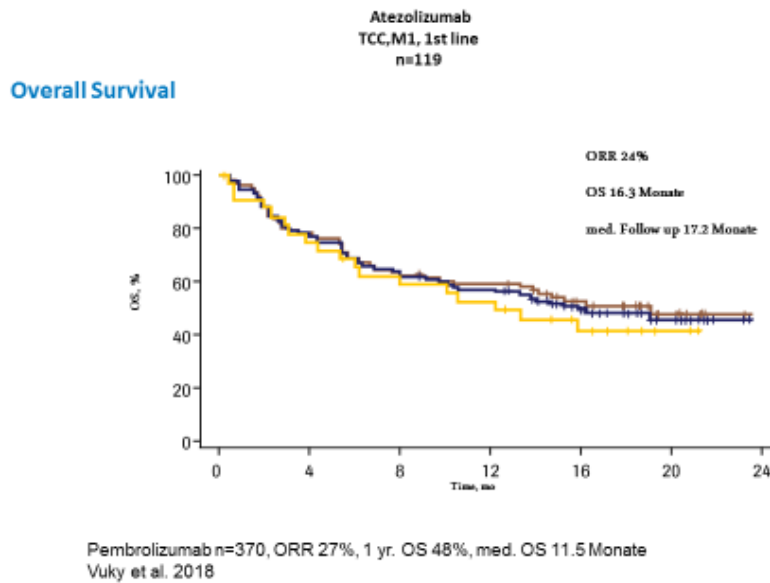
### Atezolizumab

Geprüft ist Atezolizumab bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Betracht kommen. 119 Patienten sind behandelt worden. Die mittlere Nachsorge beträgt 17,2 Monate. Bei 23% der Patienten ist eine objektive Remission aufgetreten, bei 7% eine komplette Remission. Das mediane Überleben beträgt 15,9 Monate. Haben die Patienten eine Remission, so ist diese lange andauernd. Bei 79 Patienten treten Nebenwirkungen auf, bei n=19 Patienten sind dies Grad3/4 Nebenwirkungen. 1 Patient ist Therapie bedingt (Sepsis) verstorben. Die Aktualisierung der Studie zeigt nach 29 Monaten eine ORR von 24% bei einem medianen Überleben von 16.3 Monaten. Eine Korrelation zum PD L1 Status besteht nicht; im Gegenteil ist der verbesserte Trend bei Patienten mit geringerer PD L1 Expression feststellbar (Balar ASCO 4523,2018). In einer nicht randomisierten Weise sind die Studienergebnisse mit den Resultaten nach Durchführung einer Chemotherapie mit Gemcitabine, Cisplatin oder Gemcitabine, Carboplatin verglichen worden. Interessant ist die Beobachtung, dass die Kurvenverläufe innerhalb der ersten Monate zu Gunsten der Chemotherapie verlaufen. Erst nach 5, respektive 9 Monaten zeigen sich die Vorteile für Atezolizumab. Dies lässt die Überlegung zu, dass eine Sequenz bestehend aus Chemotherapie gefolgt von einer Checkpoint Therapie vorteilhaft sein kann (Vander Velde 2018). Andererseits kann dies bedeuten, dass eine Subgruppe von Patienten von einer Checkpoint Therapie Schaden nimmt. FDA und EMA haben dies zum Anlass genommen und auf die genannten Gefahren in der Verwendung von Pembrolizumab oder Atezolizumab verwiesen.

### Pembrolizumab

ist unter gleicher Zielsetzung bei fehlender Cisplatin Option eingesetzt worden. 370 Patienten wurden rekrutiert. Das mediane Alter beträgt 74 Jahre. 27% haben eine objektive Remission erzielt. Nach 6 Monaten leben noch 67% der Patienten; progressionsfrei sind 31%. Grad 3 und 4 Nebenwirkungen sind bei 16% der Patienten aufgetreten. 5% der Patienten haben die Therapie abgebrochen. Die Aktualisierung auf Basis der 11.5monatigen Nachsorge belegt ein med. Gesamtüberleben von 11.5 Monaten. 1 Jahr nach Therapiebeginn leben noch 48% der Patienten (Vukcy ASCO 4524,2018). Die

Aktualisierung der Daten auf dem ASCO zeigt eine ORR von 28.6%, wobei die PD-L1CPS>10 eine ORR von 47.3% aufweisen. Ähnlich ist das med. Gesamtüberleben mit 11.3 Monaten und bei den PD-L1 CPS>10 mit 18.5 Monaten unerwartet hoch.



## Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Erstlinienbehandlung ist bis dato ungeklärt. Wir führen außerhalb einer Studie die Dosis reduzierte Erhaltungstherapie mit Gemcitabine (60% der Solldosis, s. Kasuistik) durch und orientieren uns an der individuellen Verträglichkeit, bzw. Lebensqualität. Ob eine Erhaltungstherapie nach Immunonkologie erforderlich ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Im Gegensatz zur cytotoxischen Chemotherapie basiert die Immunonkologie auf Isange anhaltenden T-Zell vermittelten Effekten.

Kasuistik  
Urothelkarzinom M1  
1st line  
Maintenance

- H.B., männlich, 63 Jahre

1/2011 rad. Cystektomie und Harnleiterdarm-Implantation Urothelkarzinom der Harnblase pT1 pN0 cM0 G2 R0  
ND: C2-Abusus, Adipositas permagna, 1 Gefäß-KHK mit Stent

3/15 PD mit Metastasen pulmonal, inguinal, und Rezidiv Urethral

9 Zyklen Gemcitabine, DDP

Erhaltungstherapie mit Gemcitabine 60 % bis 12/2017, darunter CR

Exitus letalis wg. Leberzirrhose und internistischer Erkrankungen alio loco 1/2018

Ein interessanter Ansatz ist die Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab nach 8 Zyklen Chemotherapie und stable disease. Dieser Ansatz ist Placebo kontrolliert geprüft worden. 55 Patienten haben Pembrolizumab und 52 Patienten ein Placebo erhalten. Nach einer mittleren Nachsorge von 14.7 Monaten sind 41/107 randomisierten Patienten verstorben. 26 Patienten aus der Placebo Gruppe wechselten in die Therapiegruppe. Trotz des cross over besteht ein positiver Effekt für die Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (PFS 8.2 vs 5.6 Monate,  $p=0.023$ , Galsky et al. 2019).

## Zweitlinientherapie

In der nachstehenden Kasuistik ist 2 Jahre nach adjuvanter Chemotherapie ein systemischer Progress mit retroperitonealer, mediastinaler wie ossärer Metastasierung aufgetreten. Nach Einleitung einer Therapie mit Nivolumab ist die Patientin seit 2 Jahren in Vollremission. Auch wenn es sich um eine Einzelfalldarstellung handelt, so sind die positiven lang andauernden Verläufe ungewöhnlich.

Kasuistik  
Urothelkarzinom, M1  
Sequenztherapie

- A.P, weiblich, 79 Jahre alt, Karnowski 90

**Anamnese**

Rad. Cystektomie und Ureterocutaneostomie 05/15 bei Urothelkarzinom der Harnblase pT3b pN2 R0  
Gemcitabine/ Cisplatin 08/15 – 10/15 adjuvant  
2017 PD mit Metastasierung (retroperitoneal, ossär, mediastinal)  
Erneut Gemcitabine/Cisplatin, Radiotherapie einer symptomatischen LWK Metastase  
10/2017 Beginn der Nivolumab Therapie  
8/2019 komplette Remission

**Nebendiagnosen**

Lungenembolie, Niereninsuffizienz III°, TVT



In der nachstehenden Tabelle sind die relevanten Studienergebnisse zur Anwendung immunonkologischer Substanzen in der Zweitlinie aufgeführt

		TCC,M1 2nd line Zulassungsstudien				
	n	ORR %	PFS	Survival	NW Grad 3/4 %	Grad 5 %
Pembrolizumab vs CTX	270 272	21 11	2.1 3.2	10.3 7.4	16 50	0
Atezolizumab	315 947	15	2.1	7.9 8.7	15 43	0
Avelumab	242	16	1.6	7.9	11	0.4 <i>nur FDA</i>
Nivolumab	265	20	-	8.7	18	1
Durvalumab PD-L1 neg	191	18	3.5	18.9 7.9	43	0 <i>nur FDA</i>

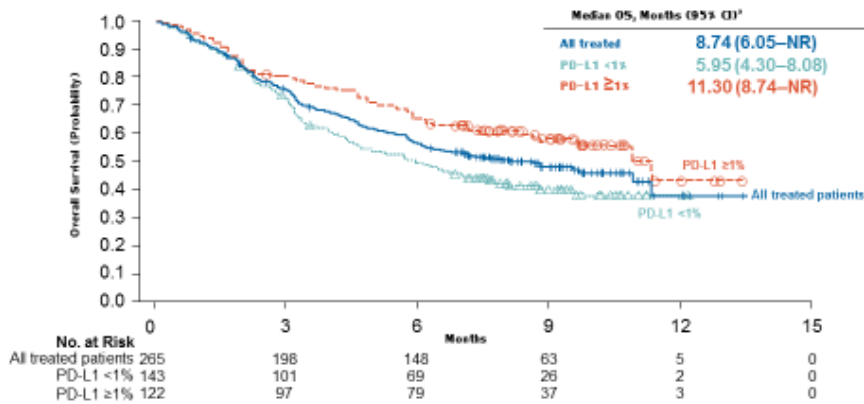
Dreicer et al. 2016, Sternberg et al. 2019, Balar et al. 2018, Powles et al. 2017, Patel et al. 2018

## Nivolumab

Die Monotherapie mit Nivolumab an 78 Patienten in der Zweitlinie zeigt ein med. PFS von nur 2.8 Monaten. Ein weiterer Beleg, dass PFS kein geeignetes Bewertungskriterium in dem Zusammenhang darstellt. Das med. OS beträgt hingegen 10.0 Monate. Nach 1 Jahr leben noch 46.2% der Patienten und nach 2 Jahren 37.0 % der Patienten. Auch diese Studie ist ein Beleg für den klinischen Langzeitnutzen einer Subgruppe von Patienten. Der PD-L Status scheint vergleichbar zur Bildgebung kein geeignetes Selektionskriterium zu sein (Sharma 2018).

In einer open label, 1 armigen Studie sind die Effektivitätsparameter für Nivolumab bei Cisplatin refraktärer metastasierter Erkrankung bei 270 Patienten geprüft worden. Die objektive Remissionsrate beträgt 20.7%, wobei 7% eine CR aufweisen. Das PFS ist mit 1.9 Monaten niedrig und das mOS ist mit 8.6 Monaten im erwarteten Bereich. Bei den Patienten mit einer positiven PD-L1>1% Expression ist das mOS mit 11.9 Monaten verlängert (Siefker-Radtke et al. 2019).

Harnblasenkarzinom, M1  
2<sup>nd</sup> line  
Nivolumab



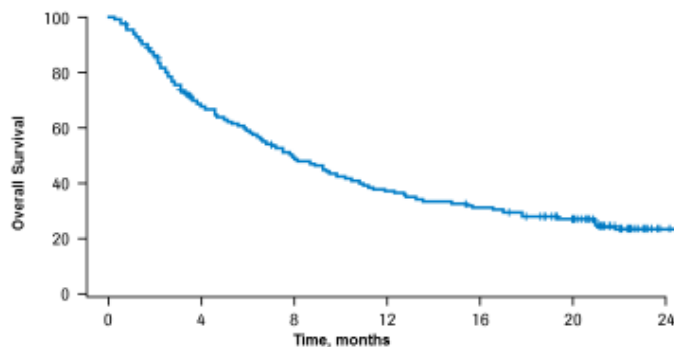
n=78, med. PFS 2.8 Monate, med. OS 10.9 Monate, 2yr. OS 37%  
Sharma et al. 2018

Galsky et al. 2016  
Hinweis auf Agranulozytose: DÄ 114(21):1074-1075,2017

## Atezolizumab

Atezolizumab war die erste von der FDA zur Zweitlinientherapie zugelassene Substanz. In der Zweitlinientherapie leben unter Atezolizumab 39.2% vs 32.4% länger als ein Jahr. Die Dauer des Ansprechens ist ebenfalls mit 21.7 vs 7.4 Monaten signifikant verlängert bei geringeren Nebenwirkungen (Grad 3-4: 20% vs 43%, Powles et al. 2018).

ATEZOLIZUMAB  
TCC, M1, 2nd line

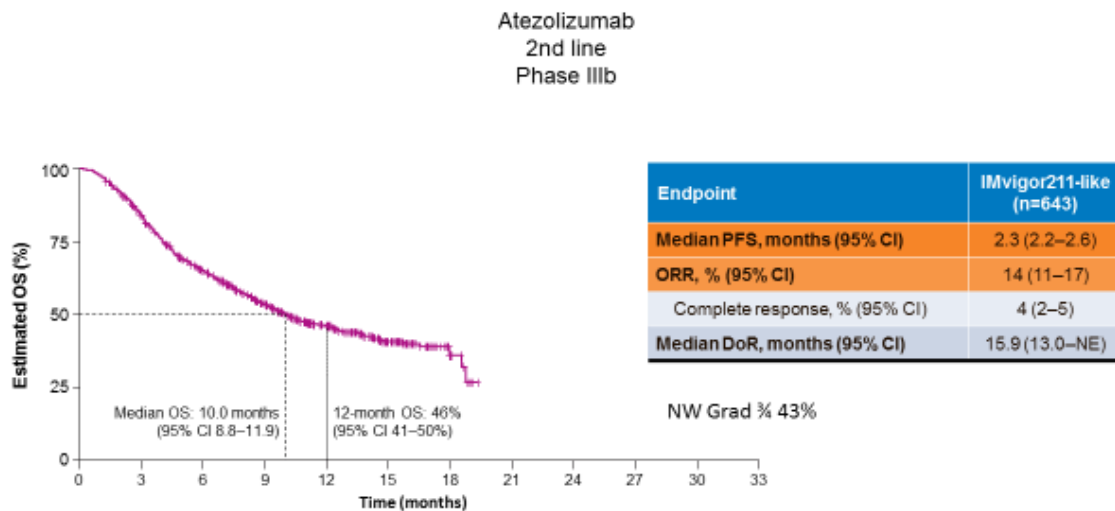


n=310 med. OS 7.9 Monate, 1y OS: 37%, PD-L1+: 1y OS 50%

Powles et al. 2018

In einer einarmigen Phase IIIb Studie ist Atezolizumab bei 997 Patienten in der 2.-4. Linie eingesetzt worden. Grad 3-4 Nebenwirkungen sind bei 43% der Patienten aufgetreten. 6% haben die Therapie abgebrochen. In der Gesamtpopulation beträgt das mittl. Überleben 8.7 Monate. Im Kollektiv,

vergleichbar zur Zulassungsstudie beträgt das Gesamtüberleben 10 Monate (Merseburger et al.2019, Sternberg et al.2019). Ein seltenes Beispiel dafür, dass die „real world data“ besser sind als in der Zulassungsstudie.



Mod. Merseburger AS et al. EAU 2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session

9

## Pembrolizumab

In einer zweiarmigen Phase III Studie ist Pembrolizumab im second line Ansatz mit der Chemotherapie an 542 Patienten randomisiert verglichen worden. Die Wahl des Zytostatikums blieb den Therapeuten freigestellt. Es konnte hier zwischen Docetaxel oder Paclitaxel oder Vinflunin gewählt werden. Im chemotherapeutischen Arm haben 87 Patienten Vinflunin, 84 Patienten Paclitaxel und 84 Patienten Docetaxel erhalten. Die mittlere Behandlungsdauer für Pembrolizumab beträgt 3.5 Monate und für die Chemotherapie 1.5 Monate. Es bestanden mehr Therapieabbrüche in der Chemotherapiegruppe (11 % vs 6 %).

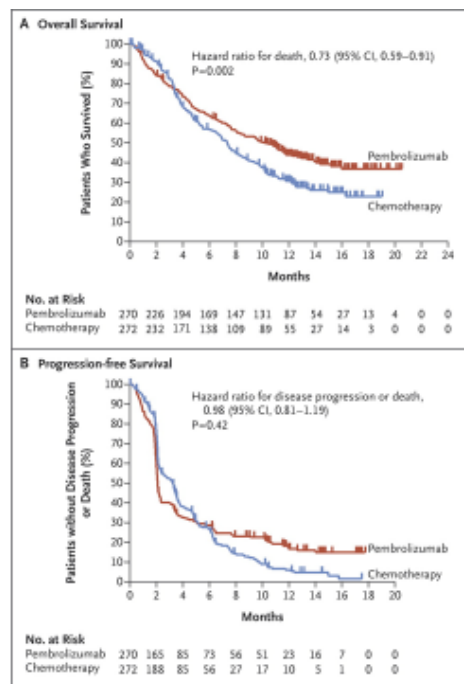
Auch ist die Rate an Nebenwirkungen größer oder gleich Grad 3 signifikant niedriger in der Pembrolizumab Gruppe (15% vs 49.%). Nach einer mittleren Nachsorge von 14.1 Monaten besteht ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben für die mit Pembrolizumab behandelten Patienten (10 vs 7 Monate,  $p=0.002$ ). Ebenso ist die 1-Jahres Überlebensrate mit 44 % vs 31 % größer für die mit Pembrolizumab behandelten Patienten. Nach 1 Jahr haben 68% der Pembrolizumab behandelten Patienten noch die vorbestehende Remission, während dies nur bei 33% der zytostatisch behandelten Patienten der Fall ist.

Ermittelt nach dem validierten Lebensqualitätstool EORTC QLQ-C30 geben nach 15 Wochen 31 % (PEM) vs 22% (CTX) eine Verbesserung ihrer Lebensqualität an. Die Lebensqualität hat sich verschlechtert für 41 % der Patienten nach CTX und für 29 % nach Pembrolizumab.



Eine weitere Aktualisierung der Studiendaten erfolgt durch Bellmunt. In Ergänzung zu den Daten von De Wit werden die positiven OS Daten nach 1 Jahr (44.4% vs 29.8%) und nach 2 Jahren (27.0% vs 14.3%) dargestellt. Auch ist die Ansprechrates mit 21% vs 11% signifikant unter Pembrolizumab verbessert (Bellmunt 2018).

Pembrolizumab  
vs  
Chemotherapie  
2nd line  
Phase III  
n=542



1 yr OS 44.4% vs 29.8%  
2 yr OS 27.0% vs 14.3%  
ORR 21% vs 11%  
NW Grad ¼ 16.5% vs 50%

Bellmunt et al. 2018  
De Wit et al. 2018

## Vorgehen bei Tumorprogress in der Zweitlinie

Es existieren keine verbindlichen Empfehlungen für eine Sequenz jenseits der Zweitlinie. Einvernehmen besteht darin, dass nach Progress unter cytostatischer Behandlung eine immunonkologische Drittlinientherapie mittels Checkpointinhibitor erfolgen sollte. Kontrovers wird das jeweilige Vorgehen nach Progress unter Zweitlinientherapie mit einem Checkpointinhibitor diskutiert:

Bei klinisch asymptomatischem Progress kann die Therapie beibehalten werden, da Bildgebung und PFS in der Immunonkologie keine maßgebliche Bedeutung haben. Umstellung auf ein Chemotherapeutikum (z.B. Taxan + @VEGF) oder Umstellung der Therapie auf einen anderen Checkpointinhibitor stellen Sequenzalternativen auf niedrigem Evidenzlevel dar.

## Hyperprogression

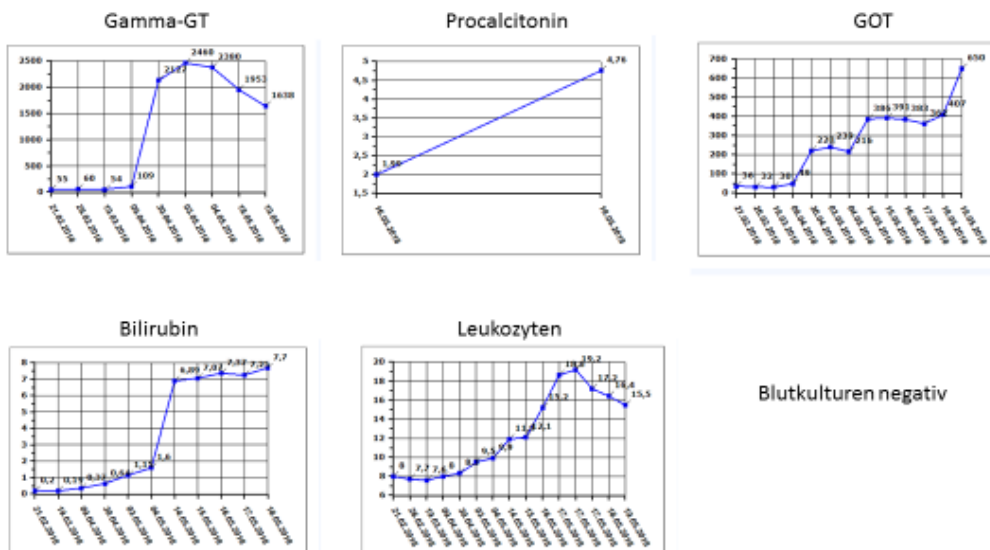
Zunehmend werden Fälle gemeldet, wo im Zusammenhang mit der Immunonkologie unerwartete Progressionen beobachtet werden. Im letzten Jahr haben wir aus der eigenen Klinik auf 4 fatale Verläufe innerhalb weniger Monate verwiesen. Dies hat unter Anderem dazu geführt, dass die Zulassungsbehörden (EMA, FDA) eine Ursachenforschung in Zusammenarbeit mit den Herstellern anstreben. Erste Hinweise belegen einen Zusammenhang zu einer begleitenden Therapie mit Antibiotika und Kortison. Ein Hinweis auf begleitende chronische Infektionen, die eine derartige unerwartete immunologische Reaktion auslösen können (Agarwal et al. 2019).

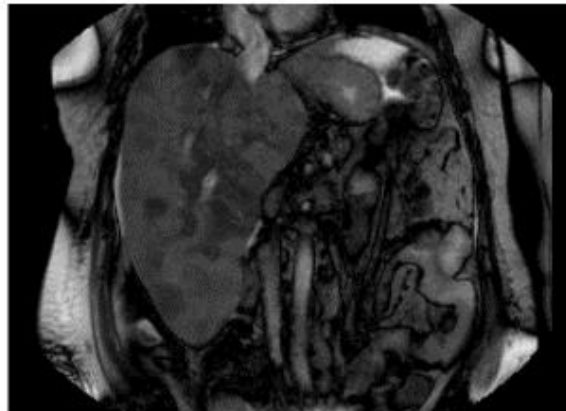
In der nachfolgenden Kasuistik ist nach zweimaliger Gabe von Pembrolizumab ein schweres Krankheitsbild entstanden mit klinischen Zeichen einer fulminanten Sepsis und einem Multiorganversagen. Der chronische Harnwegsinfekt stützt die Hypothese von Agarwal et al.2019.

### Kasuistik Hyperprogression

- I.H., männlich, 70 Jahre
- 2/2017 Rad. Cystoprostatovesikulektomie bei Urothelkarzinom pT3a pN0 cM0 G3 R0
- Nebendiagnosen: Adipositas pm, Niereninsuffizienz III°, im Verlauf PCN bds.
- Adj. Chemotherapie Gem/cis (3 Zyklen, dosisreduziert) 6/2017-9/2017
- Hierunter 2x Urosepsis bei dislozierten Pigtails
- 2/2018 PD mit Metastasen pulmonal, mediastinal
- 2/2018 Beginn der Therapie mit Pembrolizumab
- 5/2018 Notfallmäßige Aufnahme mit dem Bild einer schweren Sepsis
- Multiorganversagen, exitus letalis

Mögliche Erklärung:  
Hyperprogression (Lebermetastasen) unter IO  
DD autoimmunvermittelte Hepatitis und Cholangitis  
DD Sepsis





Im Gegensatz zum CT zeigt sich im MRT der fulminante hepatische Progress.

Checkpointinhibitoren können unter Umständen einen negativen Effekt (Hyperprogression) haben. Dies hat dazu geführt, dass EMA wie FDA einen Warnhinweis für die Verwendung von Atezolizumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie bei Patienten, die eine fehlende PD L1 Expression aufweisen, ausgesprochen haben (EMA/364553/2018). Dies zeigt umso mehr, dass die Indikation zur Verwendung neuer Substanzen sich strikt am Zulassungstext zu orientieren hat. Auch ist dies ein Beleg zur Wachsamkeit im Umgang mit neuen Substanzen und neuen Zulassungsverfahren auf dem Boden nicht randomisierter Studien. Ein Evidenz basiertes Vorgehen auf der Basis randomisierter Studien ist zu fordern (Vera-Badillo et al.2019).

**Fazit:** In der Erstlinienbehandlung ist die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin; alternativ M-VAC Standard. Validierte Empfehlungen zu einer Erhaltungstherapie bestehen nicht. Atezolizumab sowie Pembrolizumab sind bei fehlender Cisplatin Option Behandlungsalternativen. Durchführbar ist der Einsatz nur bei positiver PD L1 Expression/CPS score. Chemotherapeutische Alternative ist die Kombination aus Gemcitabine und Carboplatin. In der Zweitlinientherapie sind bei cisplatinrefraktären Karzinomen Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und als Cytostatikum Vinflunin Behandlungsalternativen. Im Gegensatz zur Erstlinie ist eine PD L1 Bestimmung nicht gefordert. Problematisch ist die Zulassung auf der Basis nicht randomisierter Studien. Zu begrüßen ist ein zugelassenes histopathologisches Messverfahren zur Bestimmung der PD-L1 Expression sowie die weitere Suche nach Biomarkern. Die Durchführung confirmatorischer Folgestudien ist bei Zulassung auf Basis nicht randomisierter Studien zwingend erforderlich und wissenschaftlich einzufordern.

## Literatur

Agerwal A (2019): Impact of concurrent medications on outcomes with PD1/PD-L1 inhibitors for metastatic urothelial carcinoma. ASCO GU 243927.

Apolo AB (2019): Avelumab treatment for metastatic urothelial carcinoma in the phase 1b JAVELIN solid tumor study: updated safety and efficacy analysis with >2 years of follow up. ASCO GU.

Apolo AB (2019): Avelumab treatment in metastatic urothelial carcinoma: post hoc analysis of high risk populations in phase 1b JAVELIN solid tumor study. ASCO GU.

Bellmunt J (2018): Two year follow up from the phase III keynote 045 trial. ASCO GU.

Chevalier MF (2018): Conventional and PD-L1-expressing regulatory T cells are enriched during BCG therapy and may limit its efficacy. EurUrol 74:540-544.

De Santis M et al. (2018): A phase 3 study of Durvalumab and BCG vs BCG alone in NMIBC. ASCO GU N110.

Galsky M (2018): Biological features and clinical outcomes in atezolizumab treated patients with mUC of the upper vs lower urinary tract. Annals of Oncol 29(suppl 8).

Galsky M (2019): Randomized double blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 37: 4504.

Merseburger A et al. (2019): Primary results from SAUL. EAU.

Necchi A (2018): Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle invasive UC. JClinOncol 36:3353-3360.

Patel MR (2019): Avelumab treatment in metastatic urothelial carcinoma: association between early response and durable outcomes in the phase 1b JAVELIN solid tumor study. ASCO GU.

Petrylak DP (2019): EV-201: Results for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and immune checkpoint inhibitors. JClinOncol LBA 4505.

Powles T. (2018): Atezolizumab versus chemotherapy in platinum treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. ASCO GU, 409.

Powles T et al (2018): Lancet 391:748-757.

Powles T et al. (2019): Ramucirumab exposure response relation in RANGE. ASCO GU: 353.

Rosenberg J (2019): Randomized double blind placebo controlled phase III trial comparing gemcitabine and cisplatin with bevacizumab or placebo in patients with metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 37: 4503.

Santiago-Walker A et al (2019): Predictive value of FGFR mutations and gene fusions on anti PD-(L)1 treatment outcomes in patients with advanced urothelial cancer. ASCO GU, 419.

Sharma P(2018): Nivolumab monotherapy in mUC. ASCO GU, 414.

Siefer-Radtke AO (2019): Nivolumab monotherapy in patients with advanced platinum resistant urothelial carcinoma. J Clin Oncol 37: 4524.

Sternberg C (2019): Primary results from SAUL, a multinational single arm safety study of Atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. EurUrol doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.015.

Vera-Badillo FE et al. (2019): Immunotherapy for urothelial cancer: where are the randomized trials? J Clin Oncol doi/full/10.1200/JCO.18.02257.

Vander Velde (2018): Comparative effectiveness of non cisplatin based first line regimens in mUCC. ASCO-GU,496.

Die nationalen S3 Leitlinien sind unter der DGU-Homepage abrufbar. Die internationalen Leitlinien der *European Association of Urology* zum Harnblasenkarzinom finden sich in der aktualisierten Fassung unter [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org).

Autor:



Prof. Dr. Thomas Otto  
Chefarzt  
Klinik für Urologie  
Rheinlandklinikum Neuss GmbH  
Lukaskrankenhaus  
41464 Neuss  
Preussenstr. 84

Hinweis:

Der Beitrag zur Immunonkologie ist im Buch „Colloquium Onkologie“, Hrsgeb. Ehninger, Petrasch, Lukon Verlag (ISBN: 978-3-933012-61-6), S.533-622 in modifizierter Form publiziert.

## Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

---

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: Städtische Kliniken Neuss, DZITM, RWZB, ITERA
2. Beratungstätigkeit (advisory board): Bayer, Novartis, Pfizer, AMGEN,BMS
3. Aktienbesitz: entfällt
4. Honorare/Standgebühren: im Rahmen wissenschaftlicher Symposien
5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: DFG/DAAD, FEG, GSK, Novartis, Pfizer
6. Gutachtertätigkeit: Gutachterkommission, Gerichtsgutachten
7. Andere finanzielle Beziehungen: mir nicht bewusst