



Unabhängige Schweizer Fortbildungs-Zeitschrift & offizielles Organ der **oncosuisse**

# info<sup>@</sup>ONCO-SUISSE

info@onkologie & Schweizer Krebsbulletin

## FORTBILDUNG

**Immuntherapie beim Mammakarzinom** Dr. med. Angela Kohler, PD Dr. med. Marcus Vetter

**«Rule or Ritual»: Thrombose-Prophylaxe in der onkologischen Chirurgie in Frage gestellt** Prof. Dr. med. Jürg H. Beer, Dr. med. Pratintip Lee

**SAKK Studie: Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen mit Denosumab** Prof. Dr. med. Roger von Moos

**Eindrücke und Highlights vom ASCO Chicago 2022**  
Prof. em Dr. med. Thomas Cerny

## FORUM **oncosuisse**

- ▶ PRESSESPIEGEL
- ▶ KREBSLIGA
- ▶ UNSERE HILFE FÜR DIE UKRAINE
- ▶ GUTE NOTEN FÜR DIE ONKOLOGISCHE VERSORGUNGSQUALITÄT
- ▶ FORUM PFLEGE

Chefredaktor Editoren

Prof. Dr. med.  
Thomas CernyProf. Dr. med.  
Roger von MoosProf. Dr. med.  
Daniel AebersoldProf. Dr. med.  
Jakob R. PasswegProf. Dr. med.  
Oliver GautschiDr. med.  
Silvia HoferProf. Dr. med.  
Christoph RennerProf. Dr. med.  
Beat ThürlimannProf. Dr. med.  
Wolfram JochumDr. Michael  
Röthlisberger

ONCOSUISSE

## Digitalisierung in der Onkologie, wo stehen wir?

In der Corona Krise trat das Problem der fehlenden Digitalisierung im Gesundheitswesen gnadenlos zu Tage. Fehleranfällige Faxübermittlungen führten zu absurden Schlussfolgerungen. Jahrelang hat es das BAG aber auch die übrigen Player im Gesundheitswesen verschlafen die Vorteile der Verfügbarkeit von Daten voranzutreiben. Und wenn es dann doch einen Versuch gab, wie das elektronische Patientendossier, wurde es zu einem Rohrkrepierer. Anders kann man im Jahr 2022 eine unstrukturierte PDF-Sammlung ohne auswertbare Daten nicht nennen. Wer aber übernimmt die Verantwortung für ein solches Projekt? Natürlich niemand.

Es wird höchste Zeit, dass Daten in allen Gesundheitseinrichtungen universell austauschbar und semantisch eindeutig erfasst werden. Das BAG ist gefordert endlich zu handeln und verbindliche Vorgaben zu machen. Natürlich entstehen so initial hohe Kosten, die in den heutigen Tarifen nicht abgebildet sind und allen Gesundheitseinrichtungen zu vergüten sind. Investitionen in solche auswertbaren Daten werden in Zukunft Kosten sparen und die Versorgung der Patienten verbessern. Ärzte stellen schnell fest, ob Untersuchungen bereits gemacht wurden und haben diese Daten rasch zur Verfügung. Damit fallen Kosten für Doppelspurigkeiten und unnötige Belastungen für die Patienten weg.

Im Off label use sehen wir rasch, ob Therapien in neuen Indikationen auch unter realen Bedingungen funktionieren. Therapien, die nichts nützen, aber Kosten verursachen, können eliminiert werden. Und durch komplexe Auswertungen mit künstlicher Intelligenz können noch nicht identifizierte Zusammenhänge entdeckt und genutzt werden. Es ist höchste Zeit zu handeln.

**Prof. Dr. med. Roger von Moos**  
roger.vonmoos@ksgr.ch



Titelbild: Remo Keist

► Laden Sie unsere  
App herunter!

## FORTBILDUNG 2 CREDITS SGMO+SRO

OFFIZIELLE UNABHÄNGIGE FORTBILDUNGS-ZEITSCHRIFT  
für Onkologen, Hämato-Onkologen und Radio-Onkologen

**medinfo**  
ÄRZTEVERLAG

### FORTBILDUNG

- 7 **Immuntherapie beim Mammakarzinom**  
Dr. med. Angela Kohler, PD Dr. med. Marcus Vetter, Liestal
- 12 **«Rule or Ritual»: Thrombose-Prophylaxe in der onkologischen Chirurgie in Frage gestellt**  
Prof. Dr. med. Jürg H. Beer, Dr. med. Pratintip Lee, Baden

### EXPERTENSTATEMENT

- 19 **PD-L1 Expression als Biomarker beim Urothelkarzinom: Literaturreview**  
Dr. med. Tämer Philip El Saadany, PD. Dr. med. Richard Cathomas, Chur

### JOURNAL WATCH

- 19 **Ausgewählte Studien zu soliden Tumoren**  
Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, St. Gallen
- 23 **Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie**  
Prof. Dr. med. Jakob Passweg, Basel

### SAKK STUDIEN

- 27 **Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen mit Denosumab**  
Prof. Dr. med. Roger von Moos, Chur

### SWISSMEDIC INFO

- 28 **Neuzulassungen Swissmedic 2021 Lumykras® (Wirkstoff: Sotorasib)**

**WISSEN AKTUELL**

30 **Eindrücke und Highlights vom ASCO Chicago 2022**

Prof. em Dr. med. Thomas Cerny, St. Gallen

35 **Fragebogen**

39 **Pressespiegel**

**FORUM oncosuisse**

41 **Unsere Hilfe für die Ukraine: «Wir haben nicht tatenlos zugesehen»**

43 **Gute Noten für die onkologische Versorgungsqualität in der Schweiz**

**FORUM PFLEGE**

45 **Interview mit Prof. Manuela Eicher, OPS-Präsidentin**

Dr. med. Eva Ebnöther

49 **Impressum**

[www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch) – Alle Beiträge im Heft auch online verfügbar!

**swiss-rx**  
**login.ch**

**Seit 2022 nur noch Anmeldung  
mit Ihrer GLN-Nummer**



Eleonore E. Droux  
Verlegerin

**Für die Benutzung unserer Homepage und App ändert sich nichts. Nutzen Sie:**

- ▶ alle Fortbildungsbeiträge der medinfo-Titel, die als E-Paper oder PDF zur Verfügung stehen
- ▶ insbesondere auch Ihre gewohnten CME-Fortbildung – nach deren erfolgreichem Absolvieren Sie direkt Ihr Zertifikat herunterladen und ausdrucken können.
- ▶ ausführliche Literaturlisten der Autoren und die Suchfilter nach Rubriken quer durch alle Ausgaben.

Herzlich, Ihre Eleonore E. Droux

**Zudem finden Sie alle Inhalte auch auf unserer App.**





# Immuntherapie beim Mammakarzinom



Dr. med.  
Angela Kohler



PD Dr. med.  
Marcus Vetter

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in der westlichen Welt und jede 10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens daran. Dabei hat sich die Prognose in den letzten Dekaden deutlich verbessert und liegt heute bei einem 5-Jahres-Überleben von rund 85%. In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 6000 Patientinnen am Mammakarzinom, dabei kommt es bei 900 Frauen zu einem Rückfall. Zu den prognostisch schlechten Subgruppen gehört immer noch das Tripel-negative Mammakarzinom (TNBC) mit einem Anteil von rund 15% an der Gesamtpopulation. Hier hat sich die Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) in den letzten Jahren als eine Standardtherapie etabliert.

Breast cancer is the most common cancer in women in the western world and one in 10 women will develop the disease in the course of her life. The prognosis has improved significantly in the last decades and is now at a 5-year survival rate of about 85%. In Switzerland, approximately 6000 patients are diagnosed with breast carcinoma each year, with 900 women having a relapse. Among the prognostically poor subgroups is still the triple-negative breast carcinoma (TNBC) with a share of about 15% of the total population. Here, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICI) has established itself as a standard therapy in recent years.

*Key Words: breast cancer, immunotherapy, checkpoint inhibitors (ICI)*

## Einführung

ICI sind monoklonale Antikörper gegen stimulierende oder inhibierende Checkpoints auf verschiedenen Immunzellen wie z.B. T-Zellen. Die beiden wichtigsten «Pathways», die in der Klinik bereits seit einigen Jahren «getargeted» werden sind CTLA4 und PDL1/PD-1. Beide Checkpoints wirken inhibitorisch auf die T-Zelle und können durch Antikörper wie Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab, Atezolizumab und Avelumab gehemmt werden. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung der T-Zelle und zum Angriff auf Tumorzellen.

Die Anzahl an Mutationen im Tumorgenom korrelieren direkt mit dem Ansprechen auf eine moderne Immuntherapie. Paradebeispiel für sogenannte immunogene Tumore sind beispielsweise das Melanom, des Bronchuskarzinom oder das Nierenzellkarzinom. Bis vor wenigen Jahren ging man davon aus, dass die für eine Immuntherapie wichtige Immunogenität beim Mammakarzinom nicht ausreichend gegeben sei. Der Subtyp des TNBC weist im Vergleich zu den anderen Subtypen aber die höchste Rate an Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs), die höchste PD-L1 Expression sowie den höchsten Tumor mutational burden (TMB) auf (1). Seit einigen Jahren kommen deshalb bei dem Subtyp des TNBC ICI immer mehr zum Einsatz. Zuerst im metastasierten Setting, nun auch in der Neoadjuvanz. Mittlerweile sind zahlreiche Untersuchungen im Gange, welche Tumoreigenschaften zu einem deutlichen Ansprechen des Mammakarzinoms unter ICI führt und wie Resistenzmechanismen entstehen. Im Tonic trial wurde erstmalig untersucht welche Kombination von Therapie, einen «kalten» Tumor wie das Mammakarzinom in einen immunogenen «heissen» Tumor überführen kann (2). In diese Phase 2 Studie wurden 67 Patientinnen mit TNBC eingeschlossen. Alle Patientinnen erhielten eine Induktion mit Nivolumab, und anschliessend entweder: Radiotherapie (3x8Gy), Cyclophosphamid, Cisplatin oder Doxorubicin. Alle Patientinnen erhielten anschliessend eine Maintenance Therapie mit Nivolumab. Die Gesamtansprechrate lag bei 20% für alle Patientinnen. Ein erhöhtes Ansprechen fand sich bei Doxorubicin in Kombination mit Nivolumab mit 35%. Im translationalen Teil der Studie konnten die Autoren zeigen, dass Gene der Inflammation und für das JAK-STAT und TNF- $\alpha$  Signaling herauf reguliert wurden unter/nach Doxorubicin-Therapie.

## Einsatz beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC

Beim metastasierten TNBC zeigten initiale Studien mit einer alleinigen Immuntherapie tiefe Ansprechraten, wobei einzelne Patientinnen einen länger anhaltenden Nutzen zeigten (3-5). Erstmals zeigte 2018 die IMpassion 130 Studie die Wirkung der Immuntherapie Atezolizumab in Kombination mit NabPaclitaxel (6). In der randomisierten Phase-III-Studie wurden 902 Patientinnen untersucht mit nicht behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC. Die Kombination mit Atezolizumab verbesserte das mediane PFS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant mit 7,2 Monaten versus 5,5 Monate in der ITT-Population (Hazard Ratio [HR] = 0,62;  $p < 0,001$ ) und 7,5 Monaten versus 5,0 Monate in der PD-L1-positiven Gruppe (HR = 0,62;  $p < 0,001$ ), während die PDL1-negative Gruppe nicht von der zusätzlichen Checkpoint-Blockade profitierte (5,6 Monate vs. 5,6 Monate, HR = 0,94;  $p = 0,52$ ). In der PD-L1-positiven Gruppe zeigte sich zudem in der ersten OS-Interimsanalyse eine klinisch relevante Verlängerung um 9,5 Monate (25,0 vs. 15,5 Monate; HR = 0,62; noch nicht formal getestet), während auch hier die PD-L1-negative Gruppe nicht profitierte (18,9 vs. 18,4 Monate; HR = 1,02). In den verschiedenen Biomarkeranalysen war das Vorhandensein von  $\geq 1\%$  PD-L1-positiver Immunzellen im Tumor der beste prädiktive Marker für die Wirksamkeit von Atezolizumab. Eine PD-L1-Expression auf den Tumorzellen hatte keinen zusätzlichen prädiktiven Wert. Die stromale TIL-Infiltration (sTIL) und der BRCA1-Status hatten keine unabhängige prädiktive Aussagekraft.

Da die Verfügbarkeit von NabPaclitaxel nicht überall gegeben war, wurde dieselbe Immuntherapie ein Jahr später in Kombination mit Paclitaxel in der IMpassion 131 Studie untersucht (7). Diese Studie hat zu aller Erstaunen keine Verbesserung des PFS durch die Hinzunahme von Atezolizumab in der ITT-Population (5.7 Monate versus 5.6 Monate; HR = 0.86;  $p = 0.86$ ) ebenso wenig wie in der PD-L1 positiven Kohorte (6.0 Monate versus 5.6 Monate; HR = 0.86;  $p = 0.20$ ) gezeigt.

Die Wirksamkeit des ICIs Pembrolizumab beim TNBC konnte in der KEYNOTE 355 Studie bestätigt werden (8). Diese randomisierte Phase III Studie untersuchte bei Patientinnen mit einem inoperablen oder metastasierten TNBC die Kombination Pembrolizumab

und Chemotherapie (Gemcitabine mit Carboplatin oder Taxan mono). Die finalen OS-Daten nach 44.1 Monaten wurden am letzt-jährigen ESMO-Kongress präsentiert. Dabei zeigte sich bei der Subgruppe mit einem CPS ≥ 10 eine signifikante Verlängerung des OS von 16.1 Monate auf 23.0 Monate (HR = 0.73, p = 0.0093), ein PFS-Benefit von 5.6 Monate auf 9.7 Monate (HR 0.66) und eine um 12% höhere Ansprechrates.

**Einsatz in der neo-adjuvanten Behandlung des TNBC**

Zwischenzeitlich kommen die ICI auch zunehmend zum Einsatz in der neoadjuvanten Therapie des TNBC und stehen auch in der Schweiz kurz vor der Zulassung, wobei die Resultate der Studien z.T. unterschiedlich sind.

In der KEYNOTE 522 Studie wurden Patientinnen mit einem TNBC im Stadium II und III (T1c, N1-2 oder T2-4, N0-2) randomisiert und neo-adjuvant mit 4 Zyklen Carboplatin AUC 5 in Kombination mit wöchentlich Taxol gefolgt von 4 Zyklen Doxorubicin/Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid behandelt +/- der Immuntherapie Pembrolizumab (9). Postoperativ wurde Pembrolizumab/Placebo für weitere 9 Zyklen fortgeführt. Dabei zeigte sich nach 39.1 Monaten Follow-up ein signifikant besseres Event-free-survival (EFS) von 84.5% gegenüber 76.8% mit der zusätzlichen Immun-Checkpoint-Blockade sowie eine Reduktion des Risikos für Tod um 37% (HR = 0.63). Die OS-Daten sind aktuell noch nicht reif. Bezüglich der pathologischen Komplettremission (pCR) zeigte sich ein Nutzen von 13.6% (51.2% versus 64.8%) unabhängig vom PD-L1 Status. Dass die pCR sich in das Gesamtüberleben übertragen lässt, wissen wir bereits aus früheren Studien. (10). In der KEYNOTE 522 Studie ist nun auch sehr schön zu sehen, dass die pathologische Komplettremission sowohl in der Patientengruppe mit ICI als auch in der Placebo-Gruppe, mit einem deutlich besseren EFS nach 3 Jahren assoziiert ist (Abb. 1).

Die Analyse des Gesamtüberlebens ist noch nicht final, allerdings ist Pembrolizumab in einigen Ländern bereits in dieser Indikation zugelassen, z.B. USA (FDA). Die pCR bei der PD-L1 positiven Subgruppe war mit der zusätzlichen ICI mit 68.9% höher als mit Placebo 54.9%. Aber auch in der PD-L1 negativen Gruppe war ein Anstieg der pCR-Rate von 30.3% auf 45.3% zu sehen. Somit ist der Nutzen der ICI unabhängig vom PD-

Die wichtigsten Phase III Studien zu den ICI (Pembrolizumab und Atezolizumab) beim TNBC			
TAB. 1	Keynote-355 N=323	Impassion-130 N=369	Impassion-131 N=292
IO	Pembrolizumab	Atezolizumab	Atezolizumab
Chemotherapy	Taxane or gemcitabine/ carboplatin	Nab-Paclitaxel	Paclitaxel
Previous taxane	Not clear	~50%	~50%
PDL1*	22C3 (CPS≥1 & CPS≥10)	SP142 (IC≥1%)	SP142 (IC≥1%)
Disease Free Interval	≥ 6 months	≥ 12 months	≥ 12 months
Primary endpoint	PFS & OS (ITT & PDL1+)	PFS & OS (ITT & PDL1+)	PFS & OS (ITT & PDL1+)
PFS in PDL1+	9.7 vs 5.6 months HR 0.65 (95% CI 0.49 – 0.86)	7.5 vs 5 months HR 0.62 (95% CI: 0.49, 0.78)	6 vs 5.7 months HR 0.82 (95% CI 0.60 – 1.12)
OS in PDL1+	Pending	25.4 vs 17.9 months** HR 0.67 (95% CI 0.53 – 0.86)	28.3 vs 22.1 months HR 1.12 (95% CI 0.76 – 1.65)
MCBS-Score	3	3**	Negative Study

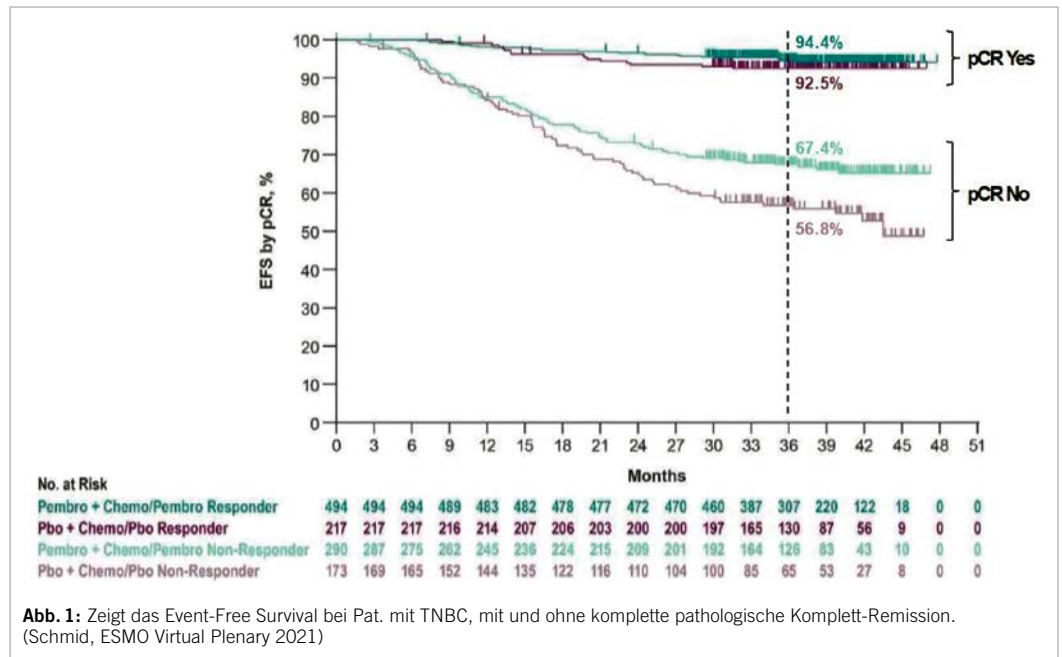


Abb. 1: Zeigt das Event-Free Survival bei Pat. mit TNBC, mit und ohne komplette pathologische Komplett-Remission. (Schmid, ESMO Virtual Plenary 2021)

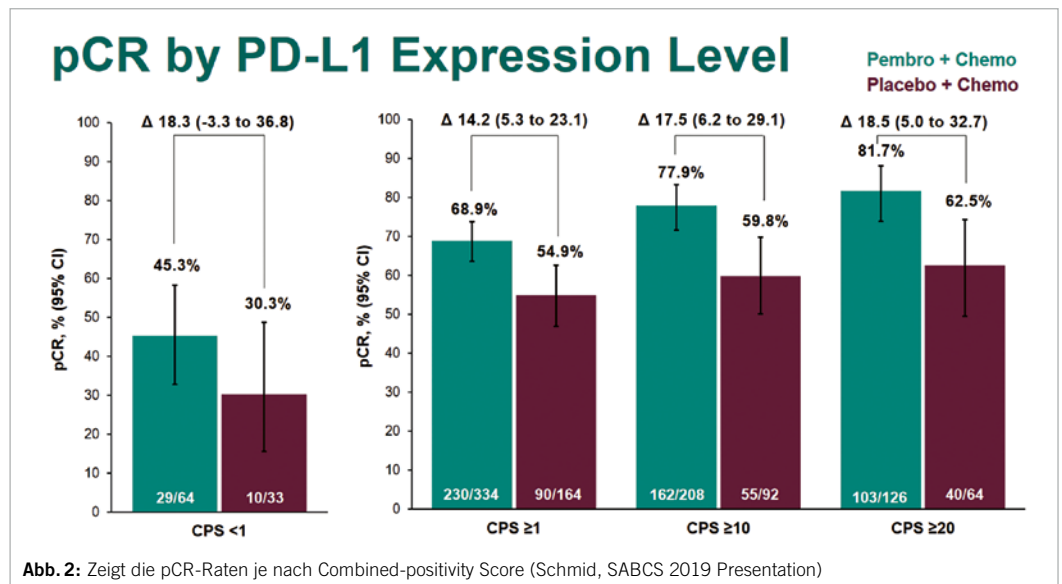


Abb. 2: Zeigt die pCR-Raten je nach Combined-positivity Score (Schmid, SABCS 2019 Presentation)

L1 Status. Es zeigt sich hier zudem, dass der PD-L1 Status prognostisch ist für den Outcome beim TNBC (Abb. 2).

Auch die IMpassion 031 Studie konnte 2020 ähnliche Resultate zeigen (11). Hier wurde Atezolizumab zur neoadjuvanten Chemotherapie dazugegeben, wobei im Vergleich zur vorgängigen Studie wöchentliches NabPaclitaxel anstelle von Carboplatin und Paclitaxel verwendet wurde. Auch hier wurden Patientinnen mit TNBC im Stadium II und III eingeschlossen. Nach einem Follow-Up von 20.6 Monaten zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der pCR-Rate um 17%, von 41% mit Placebo auf 58 % mit Atezolizumab ( $p = 0.0044$ ). Die GeparNuevo Studie bestätigt 2019 den Nutzen der neoadjuvanten ICI beim TNBC (12). In dieser Phase II Studie wurden ebenfalls Patientinnen mit einem TNBC im Stadium II und III (cT1b-cT4a-d) eingeschlossen. Hier wurde die Immuntherapie Duvalumab kombiniert mit wöchentlichem NabPaclitaxel gefolgt von Epirubicin/Doxorubicin und Cyclophosphamid. Durvalumab wurde 2 Wochen vor Start der Chemotherapie begonnen. Die pCR-Rate mit Durvalumab war 53.4% im Vergleich zu 44.2% unter Placebo ( $p = 0.048$ ). Vor Therapiestart wurden die sTILs, der PD-L1-Status sowie Ki67 bestimmt. sTILs und das Grading waren unabhängige Prädiktoren für das Erreichen einer pCR. Bei PD-L1 negativen Tumoren zeigte sich ein Anstieg der pCR Rate von 30.0% auf 54.3% ( $p = 0.061$ ) und bei den PD-L1 positiven Tumoren von 44.4% auf 58.0% ( $p = 0.445$ ). Es gab einen Trend für eine erhöhte Response-Rate bei der PD-L1 positiven Gruppe.

Im Februar 2022 wurde zudem die NeoTRIP Studie veröffentlicht (13). Eine Phase III Studie, welche 3-wöchentliches Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin AUC 2 und NabPaclitaxel (Tag 1 und 8) für 8 Zyklen neoadjuvant gefolgt von der Operation sowie adjuvant 4 Zyklen einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie untersucht hat. Erstaunlicherweise zeigte sich hier zwar eine numerisch höhere Rate an pCR (44.4% versus 48.6%) mit der zusätzlichen ICI in allen Subgruppen, wobei dies aber keine statistische Signifikanz erreichte. Die Ursache für dieses nicht signifikante Resultat ist nicht abschliessend geklärt. Eine mögliche Erklärung sind die unterschiedlichen Chemotherapieregime und Chemotherapiesequenzen. Zudem wird auch der unterschiedliche Steroidbedarf unter der Chemotherapie diskutiert. Auch ist ein eventueller Wirksamkeitsunterschied zwischen dem PD1-Inhibitoren Pembrolizumab und den PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab und Durvalumab eine mögliche Erklärung. Was die unterschiedlichen Resultate beim metastasierten TNBC sowie in der Neoadjuvant sicherlich aussagen, ist die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um die Patientengruppe, die von einer zusätzlichen Checkpoint-Blockade profitiert, besser bestimmen zu können.

### Zusammenfassung und Diskussion

Im Bereich des TNBC ist die Immuntherapie mittlerweile vor allem im metastasierten Setting eine Standardtherapie, welche die Prognose deutlich verbessert hat. In der neo-adjuvanten Therapielinie ist die pCR Rate durch Atezolizumab und Pembrolizumab deutlich erhöht. Die Gesamtüberlebensrate war in der GeparNuevo Studie (Phase II) signifikant verbessert. Ob nach einem Erreichen einer pCR eine weitere Therapie mit ICI erforderlich ist, bleibt momentan Gegenstand der Forschung. Inwieweit die Wahl des Chemotherapie-Backbones, z.B. Nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Carboplatin oder Gemcitabine, eine Rolle spielt bleibt noch zu beurteilen. Bezüglich der anderen Subtypen (Luminal und HER2-angereichert) bleiben grössere Studien abzuwarten. Single-Agent Studien mit Pembrolizumab oder Atezolizumab waren vom Ansprechverhalten eher enttäuschend. Auch hier wäre das Ziel das «Tumormikroenvironment» entsprechend zu einem inflammatorischen Zustand umzuwandeln, um ein Ansprechen auf ICI zu bewirken.

zumab oder Atezolizumab waren vom Ansprechverhalten eher enttäuschend. Auch hier wäre das Ziel das «Tumormikroenvironment» entsprechend zu einem inflammatorischen Zustand umzuwandeln, um ein Ansprechen auf ICI zu bewirken.

Dr. med. Angela Kohler

PD Dr. med. Marcus Vetter

Brustzentrum Kantonsspital Baselland

Netzwerkpartner, Universitäres Brustzentrum Basel

Rheinstrasse 26, 4410 Liestal

Korrespondenz: angela.kohler@ksbl.ch



**Interessenskonflikte:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Copyright bei Aertzerverlag medinfo AG

### Take-Home Message

- ◆ Beim TNBC spielt die Immuntherapie im frühen wie auch im fortgeschrittenen Stadium eine wichtige Rolle.
- ◆ Beim frühen TNBC wird die pCR Rate deutlich verbessert, es findet sich auch eine signifikant günstigere «Event-free-Survival» Rate.
- ◆ Beim fortgeschrittenen PDL-1 /CPS>10 TNBC findet sich ein signifikant verbessertes Überleben.
- ◆ Bei einem immunologisch «kalten» Tumoren, wie dem luminalen Mammakarzinom, braucht es weitere Forschung. Hier könnte eine Kombinationstherapie z.B. mit CDK4/6 Inhibitor den Tumor in einen immunogenen «heissen» Tumor transformieren.
- ◆ Die Immun-Check-Point-Inhibitoren verbesserten die Prognose haben aber neue immunvermittelte Nebenwirkungen.
- ◆ Wichtige Beispiele für die Immunvermittelten Nebenwirkungen sind Dermatitis, Colitis, Thyreoiditis, Pneumonits, Hepatitis und andere.
- ◆ Eine interdisziplinäres Management von solchen Nebenwirkungen ist wichtig, ebenso die kontinuierliche Schulung von Patienten und Gesundheitspersonal.

### Literatur:

1. Tutt A et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e175-86.
2. Voorwerk L et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med* 2019 Jun;25(6):920-928.
3. Emens LA et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of Atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase I study. *JAMA Oncol* 2019;5:74-82
4. Dirix LY et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1B javelin solid tumor study. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:671-86
5. Nanda R et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase 1b KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol* 2016;34:2460-7
6. Schmid P et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018 Nov 29; 379(22): 2108-2121
7. Miles D et al. Primary results from Impassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of firstline paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021 Aug;32(8):994-1004.
8. Cortes J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265):1817-1828.
9. Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020 Feb 27;382(9):810-821.
10. Spring LM, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020 Jun 15;26(12):2838-2848.
11. Mittendorf E, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (Impassion031): a randomized, double-blind phase 3 trial. *Lancet* 2020 Oct 10;396(10257):1090-1100.
12. Loibl S, et al. A randomized phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1279-1288.
13. Gianni L, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol* 2022 May;33(5):534-543.





Prof. Dr. med.  
Jürg H. Beer



Dr. med.  
Pratintip Lee

# «Rule or Ritual»: Thrombose-Prophylaxe in der onkologischen Chirurgie in Frage gestellt

Ist «A shot a day keeps the CAT away» noch korrekt? – Dies ist ein Kommentar zu dem Paper «How strong is the evidence supporting thromboprophylaxis in surgical oncology?» (1), das unlängst im Journal of Clinical Oncology publiziert wurde. Die Autoren des Papers stellen die Empfehlung der Thrombosenprophylaxe beim chirurgischen Tumor-Patienten in Frage.

Is «A shot a day keeps the CAT away» still correct? – This is a commentary on the paper «How strong is the evidence supporting thromboprophylaxis in surgical oncology?» (1), which was recently published in the Journal of Clinical Oncology. The authors of the paper question the recommendation of thromboprophylaxis in surgical tumor patients.

*Key Words: thromboprophylaxis, surgical oncology*

5-20% aller Tumor-Patienten erleiden eine venöse Thromboembolie (VTE); 20% aller VTE Patienten leiden an einem Tumor. Es herrscht sicher ein Konsens, dass ein zusätzlicher, chirurgischer Eingriff das VTE Risiko weiter erhöht (2, 3).

Unter der Rubrik «Comments and Controversies», kürzlich publiziert im renommierten Journal of Clinical Oncology (1), melden sich zwei Chirurgen (aus Bethesda und Boston) und ein Sozialwissenschaftler aus Abu Dhabi zu Wort und wagen sich denn auch gleich frontal an ein gefühlt in Stein gemeisseltes Paradigma, nämlich sie stellen die starke Empfehlung der Thromboseprophylaxe beim chirurgischen Tumor-Patienten, wie sie in den ASCO guidelines publiziert sind, in Frage. Sie stossen sich an folgender Empfehlung der ASCO, so im Abstract: «Patients undergoing major cancer surgery should receive prophylaxis starting before surgery (and continuing for at least 7 to 10 days)», und konkret im Text: «Clinical Question 3: All patients with malignant disease undergoing major surgical intervention should be offered pharmacologic thromboprophylaxis with either unfractionated heparin (UFH) or LMWH unless contraindicated because of active bleeding, or high bleeding risk, or other contraindications (**Type: Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong**).»

Ihre drei Hauptargumente dagegen sind:

- Die Endpunkte VTE seien heterogen: So sei der Outcome von venographisch oder dopplersonographisch nachgewiesenen, asymptomatischen VTs sowie derjenige von asymptomatischen segmentären und subsegmentären, LEs unklar. Asymptomatische TVT/LEs könnten allenfalls lediglich Marker und nicht Ursache der Mortalität sein und man könnte die Therapie evtl. ebensogut weglassen (?). Nur ein kleiner Bruchteil der asymptomatischen VTE würde sich in symptomatisch-manifeste, zu behandelnde VTE entwickeln, währenddem die Therapie-Prophylaxe zu gesichert vermehrten Blutungskomplikationen führe.
- Die Effekte der prophylaktischen Massnahmen auf die Mortalität seien unklar, RCT sind selten genügend gepowert für den Mortalitätsendpunkt, und Meta-Analysen konnten dies nicht sicher genug zeigen.
- Es fehlten oft die Endpunkte der unterstützenden, symptomatischen Verbesserungen («lack of supportive care outcomes»), wie Schmerzen, Atemnot, postthrombotisches Syndrom, physische und mentale Fitness. Dies wäre zwar wichtig und möglich, aber die harte Evidenz hierfür fehle.

Entsprechend fordern Sie verbesserte Analysen und neue, grosse RCTs zu diesen Themen mit den entsprechenden Endpunkten Tod, symptomatische VTE und Symptome der VTE, ohne vs mit Antikoagulation.

Den Autoren ist zunächst zu ihrer Exposition, resp zu den «harten» und «mutigen» Argumenten scheinbar völlig gegen den Strom der Guidelines der Fachgesellschaft (ASCO) Respekt zu zollen und zu gratulieren, denn sie stossen eine wertvolle und äusserst konsequente Diskussion an.

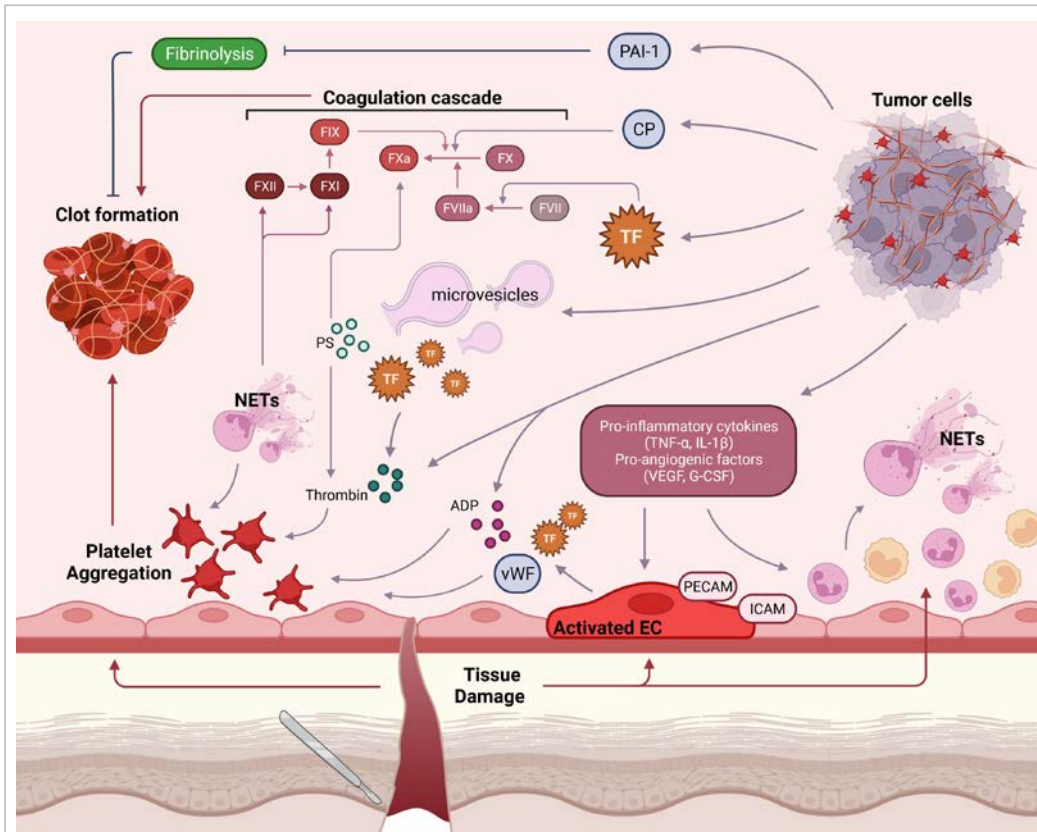
Ihre Gedanken werden zur kritischen Würdigung und evtl. zu einer gewissen Abschwächung der Empfehlungs-Stärken/Evidenz in den Guidelines führen; wohl aber kaum zu einer tatsächlichen Revision resp. zu einer grundsätzlichen Praxisänderung.

Eine (vermehrte) Individualisierung der Prophylaxe und Therapie unter der Berücksichtigung der individualisierten Risiko-Abwägung des aggregierten Endpunktes VTE/Bleeding im Einzelfall ist hingegen wahrscheinlich und wünschenswert.

Die Gründe für unsere «Lagebeurteilung» werden an einem (extremen) Beispiel vor Augen geführt:

Der Patient, den Sie in eine saubere, riesige (RCT)-Studie, wie von den Autoren vorgeschlagen, einschliessen möchten, leidet an einer (für VTE anerkannt high risk) Tumorerkrankung (Pankreaskopf-Karzinom), ist hospitalisiert, hat eine tumorreduktive Chemotherapie hinter sich und soll sich nun einem klassischen chirurgischen Eingriff (evtl. Whipple) unterziehen; er weist präoperativ im Duplex eine asymptomatische TVT, resp im staging-CT eine asymptomatische (sub)segmentäre LE auf. Der Pat wird sich nicht in einen potentiellen Placebo-Arm randomisieren lassen (Antikoagulation vs. keine Antikoagulation). Er, sein Hausarzt, der Internist im Spital, «Dr Google» und der Onkologe, der Chirurg, das Ethik-Komitee und letztlich der Jurist werden dagegen sein (differenzierte Darstellung der eventuellen Meinungen dieser Exponenten in (3)). Der erfahrene Kliniker wird Ihnen die Pathographie von Armand Trousseau erzählen, über seine Beobachtungen von postoperativen, tödlichen, zentralen LEs berichten, der Hämatologe im Speziellen die Mechanismen der Thrombophilie beim chirurgisch hospitalisierten Tumorpatienten aufzeichnen (Abb. 1, Mechanismen des Tumorprokoagulans, Tissue factor, Immobilisation, Komorbiditäten, Chemotherapie), und der Onkologe die aktuellen, besagten (ASCO) Guidelines vorstellen. Und der Chirurg würde den Eingriff verschieben, mit den entsprechenden Konsequenzen für den Patienten. Auch im Falle eines negative Duplex/CT-Befundes wür-





**Abb. 1: Mechanismen der Cancer-Assoziierten Thrombose (CAT).** Tumor-Zellen besitzen ein grosses Armamentarium, u.a. können sie Plättchen direkt und indirekt aktivieren, (ADP, Thrombin), sind prokoagulant (CP, TF, PAI-1), pro-inflammatorisch (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), proangiogenetisch (VEGF, G-CSF), und sie produzieren prokoagulative Mikropartikel (PS, TF). Das Cancer Procoagulans (CP), der Gewebefaktor (Tissue Factor,TF) und aktiviert den FX und FVII in der Gerinnungskaskade und PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) hemmt die Fibrinolyse. Pro-inflammatorische Zytokine and Angiogenese-Faktoren aktivieren Endothelien, Neutrophile und Monozyten; diese wiederum können die Plättchenaktivierung fördern (zB durch die Produktion von neutrophil extracellular traps (NETs)). NETs wiederum aktivieren auch das intrinsische System.

de analog der ASCO Guidelines betreffend Thromboprophylaxe argumentiert. Im aktuellen (Khorana)-Score qualifiziert der Patient natürlich klar auch ohne stille VTE als Hochrisiko-Patient (Tab. 1, 2, (Ref 7-9)), inklusive natürlich sehr hoher Mortalität mit recht engen Konfidenzintervallen (gemäss Klemen et al aber eben möglicherweise lediglich Assoziation, nicht Kausalität (1)).

Umgekehrt ist es richtig, dass bei Tumorpatienten die Blutungsgefahr oft deutlich erhöht ist (Tumor-Lokalisation, Thrombopenie, Komorbiditäten mit reduzierter Nieren- und Leber-Funktion) und in die Gesamtbeurteilung einzubeziehen ist (korrekterweise heute als «combined adverse events» bereits meist berücksichtigt) und entsprechend ist die prophylaktische Massnahme, die Dauer und Dosis abzuwägen.

Venographische oder Duplex-sonographisch festgestellte Thrombosen gelten heute z.B. in Studien zur venösen Prophylaxe bei orthopädischer Chirurgie bei totalem Knie oder Hüftgelenkersatz oft als akzeptierter Endpunkt für klinische thrombotische Komplikationen resp. Prädiktion (insbesondere gerade in Phase II Studien), da die klinisch manifeste VTEs in zu geringer Zahl für die Grösse der Studien auftreten.

Interessanterweise sind aktuell aber doppelblinde, randomisierte Studien unterwegs, die exakt wie gefordert die Prognose segmentärer LEs (SSPE) mit und ohne AK analysieren. Hierbei werden Tumorpatienten aber klar ausgeschlossen («ein kleines Ferkel wird idR über die Zeit ein grosses Schwein» ist ein gelegentlich gehör-

tes Zitat, das schwer zu entkräften und natürlich ebenso schwer zu übertragen ist!), was die implizite Annahme bestätigt, dass diese Patienten heute behandelt werden sollten. Eine offene Studie zeigte in dieser Frage bereits ein schlechteres Outcome ohne Antikoagulation, Bias können nicht ausgeschlossen werden (10).

Das ist exakt der Hauptunterschied der Lagebeurteilung der «Challengers» (1) zum ASCO-Panel (2) in ihrer Empfehlung/Beurteilung in Punkt Nummer 4.7, (sie bestreiten eben, dass zufällig oder per screening- Ultraschall entdeckte VTE einen ähnlichen Outcome haben wie symptomatische VTE beim Tumorpatienten (2)). ASCO deklariert dies klar in ihrem consensus, bei tiefer Evidenz, aber intermediärer Stärke der Empfehlung im Kontrast zu den «Challenger Chirurgen» (1).

Das ASCO-Panel deklariert an sich korrekt und im Konsensus (1) die relative tiefe Evidenz. Der Unterschied ist die starke unterschiedliche Überzeugung, sinngemäss sagt das ASCO panel also «Absence of evidence» ist nicht «evidence of absence».

Wenn zwei (US-Amerikaner) sich streiten, lohnt sich der Blick auf z.T. noch rezentere Beurteilungen, Empfehlungen und Interpretationen der Literatur Dritter (Panels, Experten und Fachgesellschaften (3-5)), nämlich der ASH, der amerikanischen Hämatologengesellschaft (mit weltweiter Expertenabstützung (3)), der ITAC, der International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC,) und ihrem Advisory Panel 2019 (4) und der NCCN Guidelines des National Comprehensive Cancer Network (5).

Diese liegen wohl «etwas gemässiger», in einem guten, klinischen Kompromissbereich, mit dem sich unsere «3 Challengers» aus (mit obigem Beispiel illustriert) gut einfühlbaren, praktischen Gründen wohl abfinden werden.

So sind die ASH Empfehlungen 2021, die einen lesenswerten, differenzierten Mittelweg darstellen und zum Thema schon primär auf das VTE- und das Blutungs-Risiko ausgerichtet sind (3) moderater: Entsprechend «suggerieren» sie (bedingte Empfehlung, niedrige Sicherheit der Evidenz) differenziert bei tiefem Blutungsrisiko zwar klar die medikamentöse Prophylaxe, beginnend nach dem Eingriff (ASCO: vor dem Eingriff), bei hohem Thrombose-Risiko beides, mechanische und medikamentöse Prophylaxe, bei hohem Blutungsrisiko dagegen ausschliesslich die mechanische Prophylaxe. Interessanterweise differenzieren sie auch nach mutmasslichen

TAB. 1 Khorana VTE Risiko Score für Tumorpatienten	
	Score
<b>Site of cancer</b>	
- Very high-risk cancer (stomach, pancreas)	2
- High-risk cancer (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
<b>Prechemotherapy platelet count <math>\geq 350 \cdot 10^9/L</math></b>	1
<b>Hb level <math>&lt; 100 \text{ g/L}</math> or use of red cell growth factors</b>	1
<b>Prechemotherapy leukocyte count <math>&gt; 11 \cdot 10^9/L</math></b>	1
<b>BMI <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math></b>	1
<b>Risk categories</b>	
- High	$\geq 3$
- Intermediate	1-2
- Low	0
(Modifiziert nach Khorana et al (11))	

TAB. 2 Der Khorana Score und die Inzidenzen von VTE, Major Bleeds und der all-cause mortality			
	Patients (n)	Events (n)	Cumulative incidence, % (95% CI)
<b>Venous thromboembolism</b>			
<b>Overall</b>	70,840	2,722	3.8 (3.7-4.0)
<b>Khorana risk category</b>			
- 0: low risk	19,415	440	2.3 (2.1-2.5)
- 1-2: intermediate risk	41,781	1,676	4 (3.8-4.2)
- $\geq 3$ : high risk	9,644	606	6.3 (5.8-6.8)
<b>Major bleeding</b>			
<b>Overall</b>	3,240	53	1.6 (1.2-2.1)
<b>Khorana risk category</b>			
- 0: low risk	400	2	0.5 (0.1-1.5)
- 1-2: intermediate risk	2,089	32	1.5 (1.1-2.1)
- $\geq 3$ : high risk	751	19	2.5 (1.6-3.8)
<b>All-cause mortality</b>			
<b>Overall</b>	2,492	801	32.1 (30-34.4)
<b>Khorana risk category</b>			
- 0: low risk	372	30	8.1 (5.5-11.3)
- 1-2: intermediate risk	1,639	482	29.4 (26.9-32.1)
- $\geq 3$ : high risk	481	289	60.1 (53.4-67.3)
(Modifiziert nach Overvad, T. et al. (7), Es, N. et al. (8), Mulder, F. I. et al. (9))			

Datenlage getrost verschiedener Meinung sein kann und in diesem Wissen individuell abgestützte Lösungen suchen wird.

Als praktische Konklusion für Kliniker beim Stand der heutigen Datenlage empfehlen wir die detaillierte, individualisierte Risiko-Analyse bzgl. VTE vs. Blutungs-Risiko unter speziellem Einbezug von:

- ▶ Art und Ausdehnung des Tumors, resp. dessen VTE und Blutungsrisiko
- ▶ Art und Grösse des Eingriffs
- ▶ Art und Timing der Chemotherapie
- ▶ Patientenfaktoren mit Blutungs- und VTE Anamnese, sowie Organdysfunktionen
- ▶ (Hämatologische) Laborwerte
- ▶ Neuere Scores nach Khorana (Tab 1&2)
- ▶ Patienten-Präferenzen

Mit dieser Checkliste und den Empfehlungen wird man zu einem individuell optimalen Entscheid kommen, auch unter Einbezug der zunehmend beim Tumorpatienten erprobten und eingesetzten DO-ACs, die ein etwas einfacheres Handling erlauben.

**Prof. Dr. med. Jürg H. Beer**

Leiter Gerinnungssprechstunde Kantonsspital Baden, 5404 Baden  
Labor für Molekulare Kardiologie, Leiter Plättchenforschung,  
Universität Zürich, Wagistrasse 12, 8952 Schlieren  
Korrespondenz: hansjuerg.beer@ksb.ch



**Interessenskonflikte:** JHB deklariert die Unterstützung durch den schweizerischen Nationalfonds (no. 324730\_163339), die Schweiz. Herzstiftung, die Kardio- Stiftung Baden, Grants von Bayer und Vortrags-/Beratungs-Honorare von Sanofi-Aventis und Amgen an die Institution. PL deklariert keine potenziellen Interessenkonflikte.

Copyright bei Aertzteverlag medinfo AG

**Literatur:**

1. ND Klemen, PL Feingold, PL Feingold, Hashimoto: How strong is the evidence supporting thromboprophylaxis in surgical oncology? J Clin Oncol 2021; 40: 320-3.
2. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2020;38(5):496-520.
3. GH Lyman et al: American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood advances 5:927-974; 2021.
4. Farge D, Frere C, Connors JM, et al; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) Advisory Panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2019;20(10):e566-e581.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Available at:https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/default.aspx#supportive. Accessed 13 January 2021.
6. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018;2(22):3360-3392.
7. Overvad, T. et al. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 cancer patients initiating chemotherapy. Blood Adv 6, 2967–2976 (2022).
8. Es, N. et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. J Thromb Haemost 18, 1940–1951 (2020).
9. Mulder, F. I. et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Haematologica 104, 1277–1287 (2019).
10. Le Gal G, Kovacs MJ, Bertolotti L et al: Risk for Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism Managed Without Anticoagulation. A Multicenter Prospective Cohort Study. Ann Int Med 2022; 175: 29-35.
11. Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Culakova, E., Lyman, G. H. & Francis, C. W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 111, 4902–4907 (2008).

Meinungen der Patienten, der Kliniker, klinischen Forscher und der politischen Entscheidungsträger (!).

Weitere Differenz: Die ASCO empfiehlt überdies bei high risk hospitalisierten Patienten eine Thromboprophylaxe über 7-10 Tage nach der Spitalentlassung, währenddem die ASH guidelines weiterhin den Stop bei Spitalaustritt empfehlen und die absoluten Risiken der VTE und der Blutung als NNT/NNH mit der entsprechenden Unschärfe ( recht grossen CIs) vorrechnen: Stopp bei Entlassung vs. protrahierte Prophylaxe: +1 Todesfall an VTE, +3 symptomatische VT und +1PE/1,000 Patienten mehr, vs Weiterführung der Prophylaxe: +19 grössere Blutungen/1,000 Pat., und +1 HIT/1,000 Pat., Dieses Beispiel illustriert gut, dass man selbst bei der heutigen

# PD-L1 Expression als Biomarker beim Urothelkarzinom: Literaturreview



Dr. med.  
Tamer El Saadany



PD Dr. med.  
Richard Cathomas

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben die Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms grundlegend verändert. Über den PD-1/PD-L1 (programmed death protein 1/programmed death-ligand 1) Signalweg entziehen sich Tumorzellen der Antwort des Immunsystems und wachsen ungehindert, weshalb sich PD-L1 als Target für eine Antikörper-Immuntherapie herauskristallisiert hat. Im Zuge dieser Entwicklung hat sich die PD-L1 Expression als möglicher prädiktiver Biomarker angeboten. In diesem Artikel soll die Eignung der PD-L1 Expression als prädiktiver Biomarker beim Urothelkarzinom anhand der Zulassungsstudien [1-12] von Immuncheckpoint-Inhibitoren untersucht werden.

Zur Übersicht sind die verwendeten Studien tabellarisch zusammengefasst. Vorab sei darauf hingewiesen, dass für jeden der geprüften Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Nivolumab und Pembrolizumab) ein anderes Testkit sowie Definition (Ausmass Positivität von Tumorzellen oder Immunzellen) zur Evaluation des PD-L1 Expressionsstatus verwendet wurde. Die Unterschiede sind in der Tabelle ersichtlich.

## Erstlinientherapie

Beim Einsatz der Immuntherapie als Erstlinientherapie (als Monotherapie oder Kombination) im metastasierten Stadium zeigte sich kein signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS, overall survival) (KEYNOTE-361 [1],

IMvigor130 [2], DANUBE [3]). Jedoch konnte die Erhaltungstherapie mit Avelumab einen signifikanten OS Benefit zeigen, wobei die Behandlung nach Ansprechen auf eine vorher durchgeführte Chemotherapie gegeben wurde (JAVELIN Bladder 100 [4]). Patienten mit hoher PD-L1 Expression zeigten sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens identisch wie die entsprechende ITT (intention-to-treat) Gruppe. In keiner Studie wurde ein Unterschied zwischen Patienten mit unterschiedlicher PD-L1 Expression gefunden (fehlende Daten für die KEYNOTE 361 Studie) (Tab. 1).

## Erstlinientherapie «Cisplatin-ineligible» Patienten

Anders stellt sich die Situation bei Patienten dar, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin in Frage kommen: Zwei single-arm

TAB. 1 Erstlinienbehandlung mit/nach Chemo				
Studie	KEYNOTE-361	IMvigor130	DANUBE	JAVELIN Bladder 100
Design	randomised, open-label, phase 3 trial	multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial	open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study	multicenter, randomised, open-label, phase 3 trial
Check-point inhibitor	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab	Avelumab
N=	1010	1213	1032	700
	IO vs CT	IO vs CT & placebo	IO vs CT	IO vs BSC
OS ITT	15.6 months (95% CI 12.1–17.9) IO 14.3 months (95% CI 12.3–16.7) CT (HR 0.92, 95% CI 0.77–1.11)	15.7 months (95% CI 13.1–17.8) IO 13.1 months (95% CI 11.7–15.1) CT (stratified HR 1.02, 95% CI 0.83–1.24)	15.1 months (95% CI 13.1–18.0) IO 12.1 months (95% CI 10.9–14.0) CT (HR 0.85, 95% CI 0.72–1.02; two-sided p=0.075)	21.4 months (95% CI, 18.9–26.1) IO 14.3 months (95% CI, 12.9–17.9) BSC (stratified HR, 0.69; 95% CI, 0.56–0.86; repeated CI, 0.54–0.92; p = 0.001)
OS PD-L1 positive vs. negative	<b>PD-L1 high (48%)</b> 16.1 months (95% CI 13.6–19.9) IO 15.2 months (95% CI 11.6–23.3) CT (HR 1.01, 95% CI 0.77–1.32) <b>PD-L Low (52%)</b> no data	<b>PD-L1 IC2/3 (23%)</b> not estimable (95% CI 17.7–not estimable) IO 17.8 months (95% CI 10.0–not estimable) CT (stratified HR 0.68, 95% CI 0.43–1.08) <b>PD-L1 IC0/1 (77%)</b> 13.5 months (95% CI 11.1–16.4) IO 12.9 months (95% CI 11.3–15.0) CT (unstratified HR 1.07, 95% CI 0.86–1.33)	<b>PD-L1 high (60%)</b> 14.4 months (95% CI 10.4–17.3) IO 12.1 months (10.4–15.0) CT (HR 0.89, 95% CI 0.71–1.11; two-sided p=0.30) <b>PD-L1 low (40%)</b> 10.9 months (95% CI 8.0–14.8) IO 12.2 months (10.4–14.0) CT (HR 1.14, 95% CI 0.87–1.49)	<b>PD-L1 pos (51%)</b> not estimable (20.3–not estimable) IO 17.1 (13.5–23.7) BSC (stratified hazard ratio for death, 0.56 95% CI, 0.40–0.79 P<0.001) <b>PD-L1 neg (49%)</b> 18.8 months (95% CI, 13.3–22.5) IO 13.7 months (95% CI, 10.8–17.8) BSC (stratified HR, 0.85; 95% CI, 0.62–1.18)
PD-L1 positive definition	PD-L1 CPS ≥ 10 vs. PD-L1 CPS < 10	PD-L1 expression of IC IC0 (<1%), IC1 (≥1% and <5%), IC2/3 (≥5%)	PD-L1 staining of ≥ 25% of TC or ≥ 25% of IC (if >1% of tumour area contained immune cells)	PD-L1 staining of ≥ 25% of TC, ≥ 25% of IC (if >1% of tumour area contained immune cells) or 100% of IC (if ≤ 1% of tumor area contained IC)
PD-L1 analysis platform	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay	VENTANA SP142 immunohistochemistry assay	VENTANA PD-L1 (SP263) assay	VENTANA PD-L1 (SP263) assay

TAB. 2 Cis-ineligible		
Studie	KEYNOTE-052 and Long-Term Outcomes	IMvigor210
Design	single-arm, phase 2 study	single-arm, multicentre, phase 2 trial
Checkpoint inhibitor	Pembrolizumab	Atezolizumab
N=	374	123
Therapy	IO	IO
OS ITT	11.3 months (95% CI, 9.7-13.1)	15.9 months (95% CI 10.4 to not estimable)
OS PD-L1 pos. vs. neg	<b>PD-L1 high (30%)</b> 18.5 months (95% CI, 12.2-28.5) <b>PD-L1 low (70%)</b> 9.7 months (95% CI, 7.6-11.5)	<b>PD-L1 IC2/3 (27%)</b> 12.3 months (95% CI 6.0 to not estimable) <b>PD-L1 IC0/1 (73%)</b> 19.1 months (95% CI 9.8 to not estimable)
PD-L1 positive definition	PD-L1 CPS $\geq 10$ vs. PD-L1 CPS $< 10$	PD-L1 expression of IC IC0 ( $<1\%$ ), IC1 ( $\geq 1\%$ and $<5\%$ ), IC2/3 ( $\geq 5\%$ )
PD-L1 analysis platform	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay	VENTANA SP142 immunohistochemistry assay

TAB. 3 Zweitlinientherapie		
Studie	IMvigor211	Keynote-045
Design	multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial	multicentre, open-label, phase 3 randomised trial
Checkpoint inhibitor	Atezolizumab	Pembrolizumab
N=	931	542
Therapy	IO vs CT	IO vs CT
OS ITT	no data	10.3 months (95% CI 8.0-11.8) IO 7.4 months (95% CI 6.1-8.3) CT (HR 0.73, 95% CI 0.59-0.91, p=0.002)
OS PD-L1 pos. vs. neg	<b>PD-L1 IC2/3 (25%)</b> 11.1 months (95% CI 8.6-15.5) IO 10.6 months (95% CI 8.4-12.2) CT (HR 0.87, 95% CI 0.63-1.21; p=0.41) <b>PD-L1 IC0/1 (75%)</b> no data	<b>PD-L1 high (30%)</b> 8.0 months (95% CI 5.0-12.3) IO 5.2 months (95% CI 4.0-7.4) CT (HR 0.57, 95% CI 0.37-0.88, p=0.005) <b>PD-L1 low (70%)</b> (HR 0.80, 95% CI 0.61-1.05)
PD-L1 positive definition	PD-L1 expression of IC IC0 ( $<1\%$ ), IC1 ( $\geq 1\%$ and $<5\%$ ), IC2/3 ( $\geq 5\%$ )	PD-L1 CPS $\geq 10$ vs. PD-L1 CPS $< 10$
PD-L1 analysis platform	VENTANA SP142 immunohistochemistry assay	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay

Studien zeigten widersprüchliche Resultate; PD-L1 positive Patienten, welche Pembrolizumab [5, 6] erhielten, zeigten ein längeres Überleben als PD-L1 negative Patienten, wohingegen in der Studie, in welcher Atezolizumab [7] verwendet wurde, kein Unterschied festgestellt wurde (Tab. 2).

### Zweitlinientherapie

Beim fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom zeigte Atezolizumab keine Verbesserung hinsichtlich des Gesamt-

überlebens für die Gruppe der PD-L1 positiven Patienten [8]. Demgegenüber profitierten Patienten von einer Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab im Gesamtüberleben [9, 10]. Der PD-L1 Status spielte dabei jedoch keine Rolle (Tab. 3).

### Adjuvante Therapie

Für die untersuchten zwei Studien, welche Immuncheckpoint-Inhibitoren als adjuvante Therapie einsetzten (CheckMate 274 [11], IMvigor010 [12]), liegen keine Gesamtüberlebensdaten vor. Nivolumab zeigte gegenüber Placebo ein längeres krankheitsfreies Überleben in der ITT-Gruppe, der Effekt verstärkte sich in der PD-L1 positiven Patientengruppe. Beim Vergleich einer adjuvanten Behandlung mit Atezolizumab versus reiner Beobachtung konnte in keiner Gruppe ein Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens festgestellt werden (Tab. 4).

### Diskussion von PD-L1 als prädiktiver Marker

Es zeigt sich, dass eine grosse Variabilität in den betrachteten Studien bezüglich des Test-Kits und des Grenzwertes, ab wann eine PD-L1 Positivität vorliegt, existiert. Zudem kann eine vorhergehende Tumor-Therapie einen Einfluss auf die PD-L1 Expression haben [13] und es ist sicher von einer grossen zeitlichen und räumlichen Heterogenität auszugehen.

Die ersten Daten beim metastasierten Urothelkarzinom, welche 2014 publiziert wurden, deuteten darauf hin, dass Patienten mit einer höheren PD-L1 Expression besser auf eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitor (in diesem Fall Atezolizumab) ansprechen würden [14]. Die weiteren Studien haben diese Hypothese jedoch widerlegt. Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass keine der randomisierten Studien eine prädiktive Aussagekraft für den PD-L1 Status gezeigt hat. Auffallend ist, dass die Aussagekraft des PD-L1-Status in der Erstlinientherapie bei den Phase 2 Single-Arm Studien (bei Cisplatin-ineligible Patienten) und bei Phase 3 randomisierten Studien gänzlich unterschiedlich ausgefallen ist. Das ist umso bemerkenswerter, als dabei sowohl die gleichen Antikörper (Atezolizumab bzw. Pembrolizumab) als auch das jeweils gleiche Testkit verwendet wurden. Diese Tatsache ist wohl darauf zurückzuführen, dass der PD-L1 Status wohl eine gewisse prognostische jedoch keine prädiktive Aussagekraft hat. Dies bedeutet, dass Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren allenfalls ein besseres Outcome haben, jedoch nicht aufgrund der Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Eine Studie, welche die Biomarker der JAVELIN Bladder 100 genauer untersuchte, kam zum Schluss, dass die Kombination von PD-L1 und der Tumormutationslast (tumor mutational burden, TMB) einen gewissen prädiktiven Wert haben. Jeder dieser Biomarker für sich alleine genommen würde jedoch einzelne Patienten-Subgruppen verpassen, welche von einer Behandlung profitieren [15]. Gemäss den vorliegenden Daten hilft die PD-L1 Expressions-testung somit nicht zur Therapieentscheidung, trotzdem ist sie aus regulatorischen Gründen notwendig: so sind



Atezolizumab und Pembrolizumab in der Erstlinientherapie für «Cisplatin-bzw. Platin-ineligibile» Patienten von der EMA (European Medicines Agency) nur bei Nachweis einer PD-L1-Positivität zugelassen. Ebenso ist die adjuvante Therapie mit Nivolumab nur bei PD-L1-Positivität von der EMA und der Swissmedic zugelassen. Bis dato gibt es also keinen geeigneten Biomarker beim Urothelkarzinom, mit welchem das Ansprechen auf eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zuverlässig vorausgesagt werden kann.

**Dr. med. Tämer El Saadany**  
**PD Dr. med. Richard Cathomas**

Kantonsspital Graubünden, Onkologie / Hämatologie  
Loestrasse 170, 7000 Chur

Dieser Artikel wurde initiiert und finanziert von Pfizer AG und Merck (Schweiz) AG. Der Inhalt wurde von den Autoren unabhängig verfasst. 06/2022

**Abkürzungen:**

**OS** overall survival; **ITT** intention to treat; **IO** immunotherapy; **CT** chemotherapy; **ICH** immunohistochemistry; **HR** hazard ratio; **CI** confidence interval; **IC** tumor-infiltrating immune cell

**Literatur:**

1. Powles, T., et al., Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22(7): p. 931-945.
2. Galsky, M.D., et al., Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 395(10236): p. 1547-1557.
3. Powles, T., et al., Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(12): p. 1574-1588.
4. Powles, T., et al., Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 383(13): p. 1218-1230.
5. Balar, A.V., et al., First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(11): p. 1483-1492.
6. Vuky, J., et al., Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38(23): p. 2658-2666.
7. Balar, A.V., et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389(10064): p. 67-76.
8. Powles, T., et al., Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391(10122): p. 748-757.
9. Bellmunt, J., et al., Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376(11): p. 1015-1026.
10. Fradet, Y., et al., Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol*, 2019. 30(6): p. 970-976.
11. Bajorin, D.F., et al., Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 384(22): p. 2102-2114.
12. Bellmunt, J., et al., Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22(4): p. 525-537.
13. Zhang, J., et al., Biochemical Aspects of PD-L1 Regulation in Cancer Immunotherapy. *Trends Biochem Sci*, 2018. 43(12): p. 1014-1032.
14. Powles, T., et al., MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*, 2014. 515(7528): p. 558-62.
15. Powles, T., et al., Avelumab maintenance in advanced urothelial carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Bladder 100 trial. *Nat Med*, 2021. 27(12): p. 2200-2211.

TAB. 4 Adjuvante Behandlung		
Studie	CheckMate 274 & ASCO GU 2022 Update	IMvigor010
Design	multicenter, double-blind, randomized, controlled phase 3 trial	multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial
Checkpoint inhibitor	Nivolumab	Atezolizumab
N=	709	809
Therapy	IO vs placebo	IO vs observation
Disease-free survival ITT	20.8 months (95% CI, 16.5-27.6) IO 10.8 months (95% CI, 8.3 to 13.9) placebo	19.4 months (95% CI 15.9-24.8) IO 16.6 months (95% CI 11.2-24.8) observation (stratified HR 0.89 (95% CI 0.74-1.08); p=0.24)
Disease-free survival PD-L1 pos. vs. neg	<b>PD-L1 high (89%)</b> 24.6 months (95% CI 19.2-NE) IO 9.4 months (95% CI 8.2-15.2) placebo (HR 0.62, 95% CI 0.49-0.78) <b>PD-L Low (11%)</b> 6.4 months (95% CI 5.1-12.6) IO 8.4 months (95% CI 5.4-13.8) placebo (HR 1.22, 95% CI 0.67-2.2)	no data
PD-L1 positive definition	PD-L1 CPS ≥1 vs < 1	PD-L1 expression of IC IC0 (<1%), IC1 (≥1% and <5%), IC2/3 (≥5%)
PD-L1 analysis platform	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako)	VENTANA SP142 immunohistochemistry assay

# Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie

für Onkologen, Hämatologen und Radio-Onkologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte

Ich möchte keine Ausgabe der Zeitschrift «info@ONCO-SUISSE» verpassen und wünsche:

(8 Ausgaben/Jahr) für Fr. 95.–

ein Kombiabo «info@ONCO-SUISSE» mit Gesundheitsmagazin «XUND» (4 Ausgaben-XUND) für Fr. 95.–



Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Fachgebiet: \_\_\_\_\_

Strasse: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Bitte senden an:

Aerzteverlag **medinfo** AG  
Seestr. 141 · 8703 Erlenbach  
www.medinfo-verlag.ch  
info@medinfo-verlag.ch

## Ausgewählte Studien zu soliden Tumoren

vorgestellt und kommentiert von Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, Brustzentrum, St. Gallen  
beat.thuerlimann@kssg.ch



Prof. Dr. med.  
Beat Thürlimann

## Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und Endometriumkrebs. Eine Meta-Analyse.

Quelle: Gao Y et al. Association between coffee drinking and endometrial cancer risk: A meta-analysis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2022; doi:10.1111/jog.15139J.

Das Endometriumkarzinom ist mit einer Inzidenz von 12,9 pro 100'000 Frauen und einer Sterblichkeitsrate von 2,4 pro 100'000 eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen weltweit. In Entwicklungsländern ist es mit einer Inzidenz von 5,9 pro 100'000 Frauen und einer Sterblichkeitsrate von 1,7 pro 100'000 ebenfalls die zweithäufigste gynäkologische Erkrankung (1). Zu den Risikofaktoren für Endometriumkarzinom gehören eine langfristige Exposition gegenüber überschüssigem Östrogen, Fettleibigkeit, Nulliparität, Diabetes mellitus und Bluthochdruck (2) während zu den Schutzfaktoren körperliche Aktivität, Aspirineinnahme und bestimmte Ernährungsgewohnheiten gehören (3). Mehrere Beobachtungsstudien haben den Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und dem Risiko von Endometriumkrebs untersucht. Zwei frühere Metaanalysen zeigten eine inverse Assoziation mit Kaffeekonsum pro Tag im Vergleich zu keinem oder geringem Kaffeekonsum (4, 5). Diese Meta-Analysen untersuchten jedoch nicht die Auswirkungen verschiedener Kaffeesorten oder verschiedener Personen auf Endometriumkrebs.

Eine kürzlich publizierte systematische Meta-Analyse aus allen verfügbaren Daten kombiniert aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien verglich die Auswirkungen verschiedener Kaffeesorten auf Endometriumkrebs, wobei es keine Einschränkungen hinsichtlich der Studienpopulation gab (6).

Dazu wurden die Datenbanken MEDLINE und EMBASE bis Juli 2018 durchsucht. Die gepoolten relativen Risiken (RRs) mit 95% Konfidenzintervallen (CIs) wurden mithilfe eines Modells mit zufälligen Effekten berechnet.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 24 Studien (12 Fall-Kontroll- und 12 Kohortenstudien) zum Kaffeekonsum mit 9833 Fällen von EC und 699'234 Probanden in die Meta-Analyse einbezogen. Der gepoolte RR-Wert für Endometriumkrebs für die höchste gegenüber der niedrigsten Kategorie des Kaffeekonsums betrug 0,71 (95% CI: 0,65-0,77; I<sup>2</sup> = 14%, p für Heterogenität = 0,26). Nach Studiendesign lagen die gepoolten RRs bei 0,68 (95% CI: 0,56-0,83) für Fall-Kontrollstudien und 0,70 (95% CI: 0,63-0,77) für Kohortenstudien. Für die verschiedenen Regionen lagen die gepoolten RRs bei 0,74 (95% KI: 0,62-0,88) in Europa, 0,71 (95% KI: 0,64-0,79) in den Vereinigten Staaten/Kanada und 0,40 (95% KI: 0,28-0,57) in Japan. Eine zusätzliche Untergruppenanalyse zeigte einen stärkeren inversen Zusammenhang bei Kaffeetrinkern (RR 0,66, 95% CI: 0,52-0,83), Personen mit einem höheren Body-Mass-Index (BMI) (RR 0,65,

95% KI: 0,54-0,79), Nie-Raucher (RR 0,68, 95% KI: 0,56-0,84), ehemalige Raucher (RR 0,56, 95% KI: 0,45-0,70) und Personen, die nie eine Hormonersatztherapie (HRT) verwendeten (RR 0,88, 95% KI: 0,79-0,98). Der Konsum von gefiltertem oder gekochtem Kaffee zeigte keinen signifikanten Zusammenhang.

### Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigen, dass ein hoher Kaffeekonsum das Risiko von Endometriumkrebs senken könnte. Die Ergebnisse könnten auf einen tatsächlichen Schutzzusammenhang zwischen Kaffeekonsum und der Wirkung gegen Endometriumkrebs hindeuten. Insgesamt zeigte koffeinhaltiger Kaffee einen besseren Schutz als koffeinfreier Kaffee. Unterschiedliche Zubereitungsmethoden von Kaffee zeigten keine signifikanten Auswirkungen. Ausserdem wurde bei Kaffeetrinkerinnen mit einem hohen BMI, die jemals geraucht haben und nie eine Hormonersatztherapie angewendet haben, ein signifikanter umgekehrter Zusammenhang festgestellt als bei Personen mit einem niedrigen BMI, die nie geraucht haben und nie eine Hormonersatztherapie angewendet haben. In der aktuellen Meta-Analyse wurde keine signifikante Heterogenität der Studien festgestellt.

### Kommentar

► Die Autoren stellen fest, dass die Ergebnisse auf einen tatsächlichen schützenden Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und der Wirkung gegen Gebärmutterhalskrebs hindeuten. Dies sind gute Nachrichten, ausnahmsweise ist Geniessen nicht mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden.

### Literatur:

1. Jemal A, et al.. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61(2): 69– 90.
2. Renehan AG, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008 ; 371 :569-78
3. Neill AS et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2013; 132(5): 1146– 55.
4. Bravi F, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200(2): 130– 5.
5. Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: findings from a large up-to-date meta-analysis. Int J Cancer. 2012; 131(7): 1700– 10.
6. Gao Y et al. Association between coffee drinking and endometrial cancer risk: A meta-analysis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2022; doi:10.1111/jog.15139J.

## Absetzen der adjuvanten endokrinen Therapie und Auswirkungen auf Lebensqualität und Funktionszustand bei älteren Patientinnen mit Brustkrebs

Quelle: A.A. Lemij et al. Discontinuation of adjuvant endocrine therapy and impact on quality of life and functional status in older patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2022;193: 567–577

Brustkrebs ist die am häufigsten diagnostizierte Malignität bei Frauen, wobei mehr als 30% aller Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose über 70 Jahre alt sind (1). Die adjuvante endokrine Therapie ist aufgrund ihrer positiven Wirkung auf die Rezidivraten und das Brustkrebs-spezifische Überleben ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung bei Patientinnen mit Hochrisikohormonrezeptor-positivem Brustkrebs (2, 3). Während die Zahl der Patientinnen über 75 Jahre, die eine endokrine Therapie erhalten, zwischen den Jahren 2000 und 2017 gestiegen ist, hat sich ihre relative Überlebensrate nicht verbessert (4). Dieser Mangel an Überlebensgewinn könnte auf eine begrenzte Wirkung der adjuvanten endokrinen Therapie auf Brustkrebs im Frühstadium mit niedrigem Risiko bei älteren Patientinnen zurückzuführen sein (4, 5). Ein weiterer Grund könnte der höhere Einfluss konkurrierender Todesursachen bei älteren Patientinnen sein (5).

Das Ziel einer kürzlich publizierten Studie (6) war es, geriatrische Prädiktoren für das Absetzen der adjuvanten endokrinen Therapie innerhalb der ersten 2 Jahre nach Beginn der Behandlung zu untersuchen und den Zusammenhang zwischen vorzeitigem Absetzen und funktionellem Status und Lebensqualität zu untersuchen.

Die Autoren schlossen insgesamt 258 Patientinnen im Alter von 70 Jahren und älter mit Brustkrebs im Stadium I–III, die eine adjuvante endokrine Therapie erhielten, in die Studie ein. Der primäre Endpunkt war das Absetzen der endokrinen Therapie innerhalb von 2 Jahren. Risikofaktoren für ein Absetzen wurden mit univariaten logistischen Regressionsmodellen bewertet. Lineare gemischte Modelle wurden verwendet, um den Lebensqualitäts- und Funktionsstatus im Laufe der Zeit zu bewerten.

### Ergebnisse

36% der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen brachen die Therapie innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der Behandlung ab. Es wurden keine geriatrischen prädiktiven Faktoren für das Absetzen der Behandlung gefunden. Das Tumorstadium war umgekehrt mit einem frühen Absetzen verbunden. Patientinnen, die die Therapie abbrachen, hatten eine schlechtere Brustkrebs-spezifische Lebensqualität ( $b = -4,37$ ; 95% CI  $-7,96$  bis  $-0,78$ ;  $p = 0,017$ ) über die ersten 2 Jahre, insbesondere auf der Subskala der Zukunftsperspektive ( $b = -11,10$ ; 95% CI  $-18,80$  bis  $-3,40$ ;  $p = 0,005$ ). Diese erholte sich nach dem Absetzen nicht. Das Absetzen der Behandlung ging nicht mit einer funktionellen Verbesserung einher.

### Schlussfolgerung

Ein grosser Teil der älteren Patientinnen bricht die adjuvante endokrine Behandlung innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der Behandlung ab, aber geriatrische Merkmale sind nicht prädiktiv für ein frühes Absetzen der Behandlung. Das Absetzen der adjuvanten endokrinen Therapie wirkte sich nicht positiv auf die Lebensqualität und den funktionellen Status aus. Dies weist darauf hin, dass die beobachtete, schlechtere Lebensqualität in dieser Gruppe wahrscheinlich nicht durch Nebenwirkungen der endokrinen Therapie verursacht wird.

### Kommentar

► Die Resultate erinnern an nicht seltene Begegnungen in der Sprechstunde. Gerade wenn die Symptome nicht medikamenten-spezifisch sind, sehen wir oft keine Besserung mit Absetzen der endokrinen Therapie. «Assumptions, beliefs, illness perceptions (i.e. views, ideas, cognitions and emotions a patient has about the disease) and other factors play an important role». Diese Faktoren werden gegenwärtig in der ADHERE Studie untersucht.

► Medikamente können nur wirken, wenn sie bei der Patientin ankommen.

### Literatur:

1. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A et al (2019) Brustkrebsstatistik, 2019. *CA* 69(6):438–451
2. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH et al (2021) Aktualisierte Empfehlungen zur Behandlung älterer Patientinnen mit Brustkrebs: ein gemeinsames Papier der European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) und der International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30741-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30741-5)
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2015) Aromatase-Inhibitoren versus Tamoxifen bei Brustkrebs im Frühstadium: Meta-Analyse der randomisierten Studien auf Patientenebene. *Lancette* 386(10001):1341–1352
4. de Glas N, Bastiaannet E, de Boer A, Siesling S, Liefers GJ, Portielje J (2019) Verbessertes Überleben älterer Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs aufgrund einer Zunahme systemischer Behandlungen: eine bevölkerungsbasierte Studie. *Brustkrebs Res Behandlung* 178 (1): 141–149
5. Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B, Jensen M-B, Rasmussen BB, Lænkholm A-V et al (2011) Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *JNCI* 103(18):1363–1372
6. Lemij AA et al. Absetzen der adjuvanten endokrinen Therapie und Auswirkungen auf Lebensqualität und Funktionszustand bei älteren Patientinnen mit Brustkrebs. *Breast Cancer Research and Treatment* 2022; 193:567–577.



Prof. Dr. med.  
 Jakob Passweg

### Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer

Quelle: Rom Leidner et al. N Engl J Med 2022;386:2112-9

Zelluläre Therapien werden in grosser Zahl entwickelt, bisher vorwiegend für hämatologische Neoplasien, deshalb sei hier erlaubt etwas zum Pankreaskarzinom zu sagen. Wir haben uns soeben an die CAR-T Therapien gewöhnt, d.h. autologe T Lymphozyten des Patienten denen ein Gen eingeschleust wird welches einer Kombination aus einem T-Zell Rezeptor und einem Immunglobulin Gen (darum Chimär) besteht und eine bestimmte Struktur z.B. CD19 auf B Zellen angreift. Dies funktioniert für viele solide Tumoren nicht, weil diese keine Strukturen aufweisen, die eliminiert werden dürfen. Im N Engl J Med im Juni ist nun über einen Fall mit einer alternativen Strategie berichtet worden. Mutiertes K-Ras Protein spezifische T-Zell Rezeptor Gene wurden transfiziert (G12D).

Dieser T Zell Rezeptor erkennt nur mutiertes Peptid, die Präsentation ist abhängig vom «richtigen» HLA Molekül, in diesem Fall HLA-C\*08:02. K-RAS Mutationen sind häufig, (90% der Pankreaskarzinome), die G12D Mutation in 30%, HLA-C\*08:02 in 8-11% je nach Ethnie. Ein gutes partielles Ansprechen nach Cyclophosphamide Tocilizumab Lymphodepletionstherapie und Interleukin-2 zur T-Zell Stimulation wurde in einer Patientin beobachtet. Dies war verbunden mit der Persistenz der transfizierten Zellen in der Zirkulation. Neben CAR-T Zellen und in vitro expandierten tumorfiltierenden Lymphozyten werden möglicherweise genmodifizierte mutationsspezifische T-Zell Rezeptor T Zellen ein weiterer Baustein in der zellulären Immuntherapie werden.

### HMGB1-mediated restriction of EPO signaling contributes to anemia of inflammation

Quelle: Dulmovits BM, et al .Blood. 2022 May 26;139(21):3181-3193

Inflammatorische Anämie (Anämie der chronischen Krankheit) ist die zweithäufigste Anämieursache nach Eisenmangel, bei älteren Patienten wahrscheinlich die häufigste. Sie ist gekennzeichnet durch eine Sequestration von Eisen im RES, in den Darmepithelien und dadurch durch eine fehlende Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese. Die dahinterliegenden Mechanismen sind in den letzten Jahren aufgeklärt worden und sind hauptsächlich durch die Sekretion von Heparidin bedingt. Ein zweiter Mechanismus ist das ungenügende Ansprechen der Erythropoese auf Erythropoetin. Das Verstecken von Eisen vor den Krankheitserregern in infektiösen Zuständen hat seine gute Erklärung. Die Mechanismen hinter dem Erythropoetin refraktären Zustand waren bisher unklar.

In dieser Arbeit zeigen Dulmovits et al., dass das high mobility group box-1 protein (HMGB1), welches in der Sepsis sezerniert wird mit Erythropoetin um die Rezeptorbindung konkurriert (Abb.1). Dies reduziert die STAT5 Phosphorylierung und somit die Erythropoetinwirkung. Weitere Mechanismen sind über RAGE den Rezeptor von HMGB1. In verschiedenen Tiermodellen haben die Autoren diese Mechanismen nachgebildet, so führt die Injektion von HMGB1 in Mäusen zu dem besagten Anämiebild.

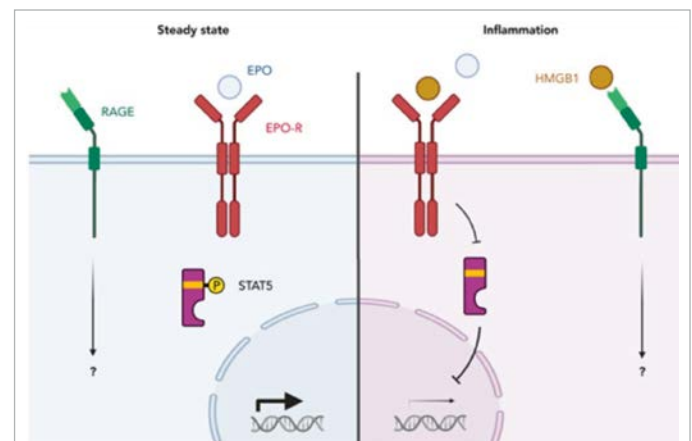


Abb. 1: Das high mobility group box-1 protein (HMGB1), welches in der Sepsis sezerniert wird, konkurriert mit Erythropoetin um die Rezeptorbindung. Copyright © American Society of Hematology, Blood, 26.05.2022, Vol. 139, Nr. 21, S. 3106.

### Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia

Quelle: P Montesinos et al. N Engl J Med. 2022 Apr 21;386(16):1519-1531

Hypomethylierende Substanzen (HMA) sind zum Standard in der Behandlung von Patienten mit akuter myeloischer Leukä-

mie (AML) geworden, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen. Da die Wirksamkeit beschränkt ist mit Raten



an kompletten Remissionen im tieferen zweistelligen Bereich und seltenen langanhaltenden kompletten Remissionen werden Kombinationspartner gesucht, die synergistisch wirken. Vor kürzerem ist über die Kombination HMA mit dem bcl2 Inhibitor Venetoclax berichtet worden. Bei einem Teil der AML Patienten findet sich eine Mutation in der IDH1 der Isocitrate Dehydrogenase 1, ein onkometabolisches Protein dessen Funktion mit Ivosidenib gehemmt werden kann.

In dieser Phase III Studie wurden Patienten mit neu diagnostizierter AML und IDH1 Mutation zwischen der Kombination Azacytidine + Ivosidenib oder Azacytidine + Placebo randomisiert. Ivosidenib wurde oral kontinuierlich gegeben, Azacytidine s.c. alle 28d für 7 Tage.

Therapieversagen war definiert als Tod, Rezidiv oder fehlende komplette Remission nach 24 Wochen Behandlung. Randomisiert wurden 146 Patienten. Nach median 12.4 Monaten war die Hazard

Ratio für Therapieversagen 0.33; (0.16 - 0.69; P = 0.002) für die Kombination.

Das Eventfreie Ueberleben zum Zeitpunkt 12 Monate war 37% vs. 12% in den Armen mit und ohne Ivosidenib und das Gesamtüberleben 24.0 versus 7.9 Monate. Febrile Neutropenien traten in 28% und 34% auf, Blutungen bei 41% und 29% und Infektionen bei 28% versus 49. Ein Differenzierungssyndrom wurde in 14% der mit Ivosidenib behandelten beobachtet versus 8% in der Placebogruppe.

Die Schlussfolgerung ist, dass die Kombination von Ivosidenib + Azacytidine im Vergleich mit Azacytidine allein einen klaren klinischen Benefit bringt bei Patienten mit AML mit IDH1 Mutation. Einordnung: HMA + Partner werden zunehmend zum Standard bei Patienten mit AML, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen. Welches der beste Partner oder die besten Partner sind wird sich in Zukunft weisen.

## Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naive Acute Myeloid Leukemia with Venetoclax and Azacitidine

Quelle: KW Pratz et al. J Clin Oncol J Clin Oncol. 2022 Mar 10;40(8):855-865

Bei Patienten mit AML, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen, haben in einer randomisierten Studie die Kombination der hypomethylierenden Substanz (HMA) Azacytidine in Kombination mit dem bcl2 Inhibitor Venetoclax interessante Resultate ergeben (Azacytidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629) mit Ansprechraten von 66% vs. 28%.

Die Studie hier untersucht die Wertigkeit der gemessenen minimalen Resterkrankung (MRD) nach Therapie. MRD < 10<sup>-3</sup> wurde als MRD Negativität definiert. Die verwendete Methode für die MRD war die Durchflusszytometrie. MRD wurde nach Zyklus 1 und dann alle 3 Zyklen gemessen in Patienten mit einem Ansprechen auf die Kombination von Azacytidine und Venetoclax. 164 Patienten wurden untersucht. MRD < 10<sup>-3</sup> wurde bei 41% erreicht, 59% hatten

MRD > 10<sup>-3</sup>. Das mediane Eventfreie Ueberleben war bei Patienten mit MRD < 10<sup>-3</sup> nicht erreicht. Das eventfreie Ueberleben (EFS) war bei diesen Patienten nach 12 Monaten 83%, Das mediane EFS und Gesamtüberleben war bei diesen Patienten 11 und 19 Monate. Schlussfolgerung: Patienten die unter Azacytidine und Venetoclax eine Remission mit tiefer MRD erreichen, können von längerer Remissionsdauer und Ueberleben profitieren.

Diese Studie bestätigt, dass tieferes Ansprechen für die Patienten einen Vorteil erbringt, im Vergleich zu weniger tiefem Ansprechen. Diese Erkenntnis ist nicht neu. Dass mit der Kombination Azacytidine und Venetoclax die tiefe MRD erreicht werden kann ist aber neu, insbesondere der erhebliche Prozentsatz der Patienten, die ein so tiefes Ansprechen auch ohne intensive Chemotherapie erreichen können.

## Demethylation and Up-Regulation of an Oncogene after Hypomethylating Therapy

Quelle: Liu YC, et al. N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):1998-2010

Die oben aufgeführten Artikel zeigen die Wertigkeit der hypomethylierenden Substanzen bei der AML, vor allem in Kombination hier mit dem BCL2 Inhibitor Venetoclax oder dem IDH1 Inhibitor Ivosidenib. Die Methylierung von Genen führt zu einer epigenetischen Modifikation welche zur Stilllegung der Gentranskription führen kann. Die Wirkung dieser Substanzen wird der De-Methylierung von Tumorsuppressorgenen zugeschrieben. Ob dies die hauptsächliche Wirkung dieser HMA ist, ist aber nicht letztlich klar, hingegen ist die Wirksamkeit dieser Substanzen bei myeloischen Neoplasien, insbesondere der akuten myeloischen Leukämie (AML) und dem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) gut beschrieben. Theoretisch können aber durch diese Substanzen sowohl Tumorsuppressorgene demethyliert und somit aktiviert werden wie auch Onkogene.

Die Autoren untersuchen die Wirkung der HMA auf SALL4 einem bekannten Onkogen, das eine Rolle beim MDS und anderen Tumo-

ren spielt. Knochenmarksproben wurden vor und nach HMA Behandlung bei MDS Patienten untersucht und die Assoziation zwischen SALL4 Expression und Behandlungserfolg beschrieben.

Auch wurden Leukämiezelllinien mit tiefer oder unmessbarer SALL4 Expression auf die Beziehung von SALL4 Methylierung und SALL4 Expression hin untersucht.

Die Autoren beschreiben eine SALL4 Aufregulierung in 40% bzw 30% der Patienten in 2 Kohorten und diese Aufregulierung war mit schlechtem Behandlungsergebnis verbunden. Mittels einer Situsspezifischen Sonde wurde die Demethylierung in einer spezifischen Region beschrieben, welche für die SALL4 Expression wichtig war. Mittels dieser Technologie konnten die Autoren die Demethylierung und somit Aufregulierung einer Onkogenexpression nachweisen.

## Eingabe von Forschungs-und Stipendiengesuchen

Anträge können bis spätestens **15. September 2022** eingereicht werden

- Ausschreibung in der Höhe von 1 Million Franken zur Unterstützung der präklinischen und klinischen Forschung und des Gesundheitswesens.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung und für die Patienten muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Die maximale Dauer des Stipendiums ist 3 Jahre.
- Die Sprache für die Gesucheingabe ist Englisch.
- Die formalen Gesuchbedingungen sind auf der Website: [www.fondaction.ch](http://www.fondaction.ch).
- Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission unter Beziehungen von externen Experten begutachtet.
- Das Forschungsgesuch muss in Papierform an unterstehende Adresse geschickt werden:

Fond'action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne, [info@fondaction.ch](mailto:info@fondaction.ch)



**FONDATION**  
contre le cancer

**Young Investigator  
Research Grant 2022**

The deadline  
for the submission  
of the request is  
**September 15th 2022**

Fond'Action contre le Cancer proposes to identify and support promising young researchers in oncology in Switzerland to enable them to begin their career as independent research faculty. Young Investigator refers to early stage researchers under the age of 40 holding a PhD or an MD degree.

The research proposal can be preclinical, translational or clinical. The amount of support will be CHF 100'000.– for 2 years. A research plan should be provided as well as a short CV and a financial overview. The request should include a support letter from the director of the Institution. The request must be written in English.

The conditions and rules are detailed on the website: [www.fondaction.ch](http://www.fondaction.ch). The grant proposal will be assessed by the scientific commission.

The request must be sent directly by mail to [contact@fondaction.ch](mailto:contact@fondaction.ch) or could be printed on paper and send to the address: **Fond'Action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne**

## ANKÜNDIGUNG



Vol. 12 - Reguler - August 2022  
**05**

Unabhängige Schweizer Fachzeitschrift & offizielles Organ der **ONCO SUISSE**

**info@ONCO-SUISSE**  
info@onkologie & Schweizer Krebsbulletin

**Fortbildung**  
20 Jahre Medizinische Onkologie  
Abklärung einer Testosteronförmigkeit  
SAKK-Studie AGO-OVAR  
Post San Antonio Breast Cancer Symposium St. Gallen

**FORUM (SUISSE)**  
- MEDIZINISCHES  
- REZEPTEN  
- SAKK NATURO-ONKOLOGICAL SOCIETY  
- FORUM FREIZEIT

**SAKK** **SRO** **ASRO** **mebinfo**

**Vol. 12 – Ausgabe 05 – August 2022**

### Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

**JOURNAL WATCH** ▶ Solide Tumoren: Prof. Dr. med. Beat Thürlimann  
▶ Hämato-Onkologie: Prof. Dr. med. Christoph Renner

**FORTBILDUNG** ▶ Immuntherapie bei Lungenkarzinom  
▶ Kinderwunsch ehemaliger Krebspatienten  
▶ Genetische Beratung

# SAKK AKTUELLE STUDIEN

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe eine Studie vor. Die SAKK ist eine Non-Profit-Organisation, die klinische Studien in der Onkologie durchführt. Bei Interesse für die hier vorgestellte Studie oder falls Sie eine Patientin oder einen Patienten zuweisen möchten, kontaktieren Sie bitte den Studienverantwortlichen (Coordinating Investigator) oder den Studienkoordinator (Clinical Project Manager).



Prof. Dr. med.  
Miklos Pless  
SAKK Präsident  
miklos.pless@ksw.ch

**+** Weitere Informationen zur SAKK  
[www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

SAKK 96/12

## Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen mit Denosumab (XGEVA®)

**Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen mit XGEVA® zur Verhinderung von symptomatischen Komplikationen am Skelett mit Denosumab 120 mg, verabreicht alle 4 Wochen gegenüber alle 12 Wochen.**



Prof. Dr. med.  
Roger von Moos

Knochenmetastasen, die Ausbreitung der Krebserkrankung auf den Knochen, sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung und werden in der Schweiz bei mehr als 5000 Menschen jährlich neu diagnostiziert. Seit der Marktzulassung im Dezember 2011 wird Denosumab (120 mg; XGEVA®) vermehrt für die Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen verwendet.

Das Projekt SAKK 96/12 soll zeigen, dass eine weniger häufige Dosierung des Medikaments mindestens gleich wirksam ist wie die zugelassene Standarddosierung. Das Projekt wurde lanciert, weil Studiendaten nahelegen, die zugelassene Therapie mit XGEVA® hinsichtlich Dosierung, Toxizität und Kosten-Nutzen-Verhältnis zu hinterfragen. Neben der Wirksamkeit werden auch Nebenwirkungen und Lebensqualität genau beobachtet, da angenommen wird, dass eine weniger häufige Verabreichung insgesamt zu weniger Nebenwirkungen und somit auch zu einer besseren Lebensqualität führt. Erste Daten haben gezeigt, dass bei der 12 wöchentlichen Gabe deutlich weniger Hypokalziämien auftreten. Aktuell sind 1236 von 1380 Patienten in die Studie eingeschlossen. Da die steigenden Kosten im Gesundheitswesen und die Kosteneffizienz medizinischer Behandlungen zu immer grösseren gesellschaftlichen Herausforderungen führen, besteht ein weiteres Ziel dieses Projektes darin, gesundheitsökonomische Aspekte zu untersuchen. Das Projekt SAKK 96/12 wird in Zusammenarbeit mit den Krankenversicherern durchgeführt.

Diese Studie wird unterstützt von: Stiftung Krebsbekämpfung, Santésuisse, Helsana, CSS, Swiss Cancer Foundation, Alfred und Anneliese Sutter-Stöttner Stiftung und Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation SBFI.

**Prof. Dr. med. Roger von Moos, Kantonsspital Graubünden**

**Studientitel:** Prevention of Symptomatic Skeletal Events with Denosumab Administered every 4 Weeks versus every 12 Weeks – A Non-Inferiority Phase III Trial

**Teilnehmende Zentren:** An dieser Studie nehmen mehrere Zentren in der Schweiz und im Ausland teil. Bitte finden Sie weitere Informationen hierzu auf der SAKK Webseite: <https://www.sakk.ch/de/studien>

**Coordinating Investigator:** Prof. Dr. med. Roger von Moos, Kantonsspital Graubünden, [roger.vonmoos@ksgr.ch](mailto:roger.vonmoos@ksgr.ch).

**Clinical Project Manager:** Corinne Schär ([corinne.schaer@sakk.ch](mailto:corinne.schaer@sakk.ch)) und Simone Wyss ([simone.wyss@sakk.ch](mailto:simone.wyss@sakk.ch)), SAKK Kompetenzzentrum Bern.

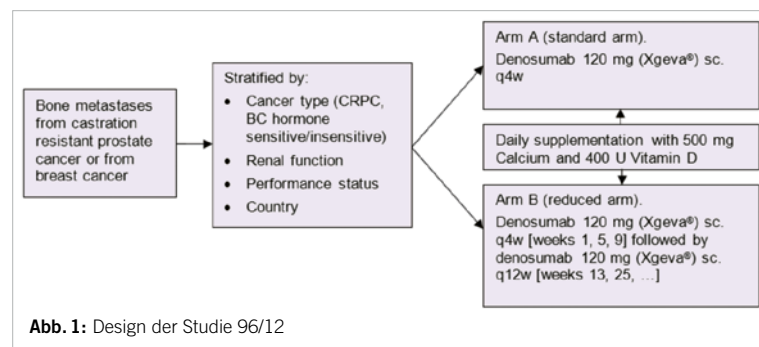


Abb. 1: Design der Studie 96/12

## Wirkstoff: Sotorasib (Lumykras®)

Befristete Zulassung in der Schweiz: 16.12.2021  
 Filmtabletten zur Zweitlinien-Behandlung von nicht-plattenepithelalem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit einer KRAS G12C Mutation

### Über das Arzneimittel

Lumykras ist ein Krebsmedikament mit dem Wirkstoff Sotorasib. Mit Lumykras werden Erwachsene mit einem speziellen Lungenkrebs behandelt, dem sogenannten nicht-plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC). Lumykras wird eingesetzt, wenn die Lungenkrebszellen eine bestimmte Veränderung im KRAS-Gen, die so genannte KRAS G12C Mutation, aufweisen. Der zu behandelnde Lungenkrebs ist entweder fortgeschritten und/oder er hat bereits gestreut und sich auf andere Körperteile ausgebreitet (metastasiert).

Lumykras wird Patientinnen und Patienten verschrieben, die zuvor bereits mit anderen Medikamenten gegen den Lungenkrebs behandelt wurden, die nicht ausreichend wirksam waren (Zweitlinien-Behandlung).

### Wirkung

Das veränderte KRAS G12C Gen bewirkt die Bildung eines Proteins. Das gebildete KRAS G12C Protein ist am Wachstum und Vermehrung der Krebszellen beteiligt. Der Wirkstoff Sotorasib von Lumykras scheint das veränderte KRAS Protein zu blockieren. Lumykras bindet an dieses Protein und hemmt so dessen Funktion. Dadurch kann das Wachstum des Krebses verlangsamt oder gestoppt werden.

### Anwendung

Lumykras ist rezeptpflichtig und als Filmtablette in der Dosisstärke von 120 mg zugelassen. Voraussetzung für die Anwendung von Lumykras ist der Nachweis einer spezifischen Veränderung des KRAS Gens, die sogenannte KRAS G12C Mutation. Die empfohlene Dosierung beträgt 960 mg (acht Tabletten à 120 mg). Die Filmtabletten werden einmal täglich geschluckt. Sie sollen jeden Tag zur selben Zeit, mit oder ohne Nahrung, eingenommen werden.

### Wirksamkeit

Lumykras zeigte in einer einarmigen<sup>1</sup> Studie CodeBreaK 100 bei 126 Patienten und Patientinnen mit einer KRAS G12C Mutation und fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC, die bereits mit anderen Medikamenten gegen den Lungenkrebs behandelt worden waren, ohne dass dadurch das Fortschreiten der Krankheit eingedämmt werden konnte, eine klinisch relevante Wirksamkeit. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer objektiv festgestellten Tumorverkleinerung (objective response rate, ORR) betrug 37 %. Das mediane<sup>2</sup> Überleben (overall survival, OS) betrug 12.5 Monate.

### Vorsichtsmassnahmen, unerwünschte Wirkungen & Risiken

Unter der Therapie mit Lumykras besteht die Gefahr einer durch das Arzneimittel hervorgerufenen Leberschädigung, die zu einer

Leberentzündung (Hepatitis) führen kann. Je nach Schwere der Nebenwirkung muss die Behandlung unterbrochen, die Dosis reduziert oder Lumykras dauerhaft abgesetzt werden.

Unter der Therapie mit Lumykras besteht die Gefahr einer Lungenerkrankung (interstitielle Lungenerkrankung, ILD), welche potentiell tödlich verlaufen kann. Die Patientinnen und Patienten werden daher hinsichtlich Atemwegssymptome überwacht.

Einige sehr häufige unerwünschte Wirkungen nach Verabreichung von Lumykras sind Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Verstopfung, Magenschmerzen, Fieber, Gelenk- und Rückenschmerzen, Kurzatmigkeit, Husten, niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), Kopfschmerzen sowie Flüssigkeitsansammlungen im Körper (Ödeme).

Alle Vorsichtsmassnahmen, Risiken und weitere mögliche unerwünschte Wirkungen sind in der Information für Patientinnen und Patienten und in der Fachinformation aufgeführt.

### Begründung des Zulassungsentscheids

NSCLC-Patientinnen und Patienten, die eine KRAS G12C Veränderung aufweisen und deren Krankheit bereits fortgeschritten ist, haben eine schlechte Überlebenschance und können mit den bis anhin eingesetzten Krebsmitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden. Man schätzt ca. 300 neue Patienten und Patientinnen pro Jahr, die an diesem Lungenkrebstyp in der Schweiz erkranken. Da es sich bei dieser Krankheit um eine seltene und lebensbedrohende Krankheit handelt, wurde das Arzneimittel als «Orphan Drug» zugelassen. Mit «Orphan Drug» werden wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten bezeichnet.

Die Studie CodeBreaK 100 konnte eine überzeugende Wirksamkeit auf die Verkleinerung des Tumors und auf das Überleben zeigen. Weitere Studien zur Dosierung, Verträglichkeit und Wirksamkeit laufen noch.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten überwiegen die Vorteile von Lumykras die Risiken. Das Arzneimittel Lumykras wurde in der Schweiz befristet zugelassen (Art. 9a HMG), da zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht alle klinischen Studien abgeschlossen waren. Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Einreichung der von Swissmedic verlangten Daten gebunden. Nach Erfüllung dieser Zulassungsaufgaben kann die befristete Zulassung bei positiver Nutzen-Risiko Beurteilung der Resultate in eine ordentliche Zulassung umgewandelt werden.

### Weitere Informationen zum Arzneimittel

Information für medizinisches Fachpersonal: Fachinformation Lumykras®

Information für Patientinnen und Patienten (Packungsbeilage): Patientinnen- und Patienteninformation Lumykras®

Weitere Fragen beantworten Gesundheitsfachpersonen.

1. einarmig = die Studie wird ohne Vergleichsgruppe (z. B. mit einem anderen Arzneimittel oder einer Placebo therapierten Gruppe) durchgeführt.
2. Median = Der Wert, der genau in der Mitte einer Datenverteilung liegt, nennt sich Median oder Zentralwert. Die eine Hälfte aller Daten ist immer kleiner, die andere grösser als der Median.



# “What’s new in lymphoid neoplasias?”

The LyFE course is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME)

The next LyFE course will take place in Bellinzona on 27-29 January 2023, starting mid-morning of Friday 27 January

Registration costs, accommodation, lunches and coffee breaks are covered.

Participants will have to cover only the travelling expenses and dinners.

A limited number of travel grants is available for participants coming from abroad.



Since 2004 the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) and the Foundation for the Institute for Oncology Research (IOR) organize a yearly course dedicated to lymphoid neoplasias, including myelomas. The program of the course, designed by lymphoma specialists, gives the participants the possibility to gain in-depth and updated knowledge in this complex field. A particular feature of the course is the fact that each participant has the possibility to present a clinical case, which is consequently discussed by a panel of experts. The limited number of attendees and the familiar environment contribute to create a constructive interaction between the faculty and the participants, which allows ample discussions and exchange of experience and expertise.

Accepted participants: *on a first-come/first-served basis*

For further information and registration (deadline: **30<sup>th</sup> November 2022**), you may contact:

LyFE Secretariat  
Foundation for the Institute of Oncology Research (IOR)  
6500 Bellinzona, Switzerland  
Tel. +41 (0)58 666 73 00  
info@lymphomaforum.ch  
www.lymphomaforum.ch

The course is supported by Educational Grants.



LYFE



## Eindrücke und Highlights vom ASCO Chicago 2022

Wichtige Highlights aus den tausenden Abstracts und hunderten von Präsentationen sind bereits in den Topjournals wie dem NEJM erschienen, wo sie ja nicht uneigennützig und durchaus börsenwirksam zeitgleich zur ASCO in den ersten Juni Ausgaben publiziert wurden. Als Gesamteindruck ist mir noch aufgefallen, dass die Diskussionen teilweise etwas harmlos und kürzer als früher waren (wobei wir nicht wussten, was noch im Netz an Fragen anstand) und viele Sitzungen von Frauen verschiedenster Provenienzen und eher jüngeren Alters sehr eloquent und fair geführt wurden. Die Zeit der Dominanz der alten immer gleichen weissen Onkologen ist endgültig vorbei und dies ist eine erfreuliche Entwicklung des ASCO.

Auch ist gegenüber früher die Vielzahl von randomisierten Phase 2 Studien auf Kosten der klassischen randomisierten Phase 3 Studien mit klinisch relevanten Endpunkten wie Overall Survival aufgefallen. Nicht unerwartet ist dann das Verdikt der Kommentatorinnen zur Frage «is it practice changing?»: mehrheitlich «no or may be!». Firmen erobern den Markt immer mehr mit frühen unreifen Daten und Surrogatmarkern und die aufwändigen teuren Phase 3 Studien werden zunehmend der akademischen klinischen Forschung überlassen.

In der sonntäglichen **Plenary Session** an Pfingsten wurde wie gewohnt eine ausgewogene Selektion von wichtigen klinischen Daten präsentiert und kompetent kommentiert. So wurde der japanische **PARADIGM Trial** mit dem Titel:

«**LBA1: Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial.**»

vorgelegt, bei dem 823 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem kolorektalem Karzinom mit RAS Wild Typ in einer grossen Phase 3 Studie randomisiert wurden in Panitumumab mit mFOLFOX6 oder Bevacizumab mit mFOLFOX6. OS war der primäre Endpunkt und sekundär wurden PFS, OR und die kurative Resektionsrate (R0) untersucht. Der mediane Follow-Up betrug 61 Monate. Die Auswertung für die linksseitigen Karzinome und die Gesamtpopulation sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

PARADIGM efficacy outcomes.				
	PAN + mFOLFOX6	BEV + mFOLFOX6	HR (CI) <sup>a</sup>	Pp value
<b>Left-sided tumor population</b>	<b>n=312</b>	<b>n=292</b>		
Median OS, mo	37.9 (34.1-42.6)	34.3 (30.9-40.3)	0.82 (0.68-0.99)	0.031
Median PFS, mo	13.7 (12.7-15.3)	13.2 (11.4-14.5)	0.98 (0.82-1.17)	
RR, %	80.2 (75.3-84.5)	68.6 (62.9-74.0)		
RO resection, %	18.3 (14.1-23.0)	11.6 (8.2-15.9)		
<b>FAS population</b>	<b>n=400</b>	<b>n=402</b>		
Median OS, mo	36.2 (32.0-39.0)	31.3 (29.3-34.1)	0.84 (0.72-0.98)	0.030
Median PFS, mo	12.9 (11.3-13.6)	12.0 (11.3-13.5)	1.01 (0.87-1.18)	
RR, %	74.9 (70.3-79.1)	67.3 (62.4-71.9)		
RO resection, %	16.5 (13.0-20.5)	10.9 (8.1-14.4)		

Die Autoren fassten zusammen, dass zwar das PFS in beiden randomisierten Gruppen, also sowohl linksseitige wie alle Fälle keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zeigte, dass aber im Panitumumab Arm Patienten mit einem linksseitigen Kolonkarzinom ein besseres Ansprechen und eine höhere Resektionsrate zeigten. Auch war das OS in der Panitumumab Gruppe um knapp 4 Monate besser für Patienten mit linksseitigem Primärtumor und dieser Vorteil war auch für die Gesamtpopulation der mit Panitumumab behandelten Patienten noch vorhanden. Da aber >70% der untersuchten Patienten mit linksseitigem Primärtumor eingeschlossen wurden, ist der OS Vorteil für die kleine Gruppe mit rechtsseitigem Primärtumor als Teil der Gesamtpopulation statistisch nicht gesichert. Es wird somit empfohlen, Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom und RAS Wild Typ zukünftig mit der Kombination Panitumumab + mFOLFOX6 zu behandeln.

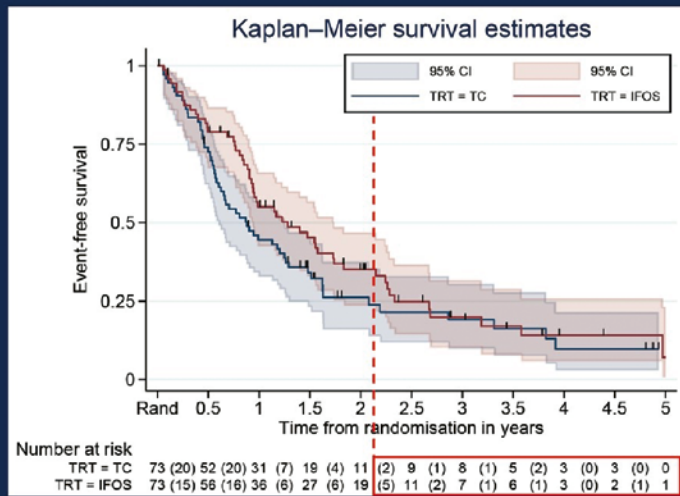
Die Kinderonkologen haben eine internationale Phase 3 Studie für Kinder und Jugendliche mit einem rezidivierenden oder refraktären Ewingsarkom vorgestellt, wo sie Hochdosis Ifosfamid und Topotecan/Cyclophosphamid vorgestellt haben. Der Titel der Studie lautet:

«**LBA2: Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: An international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES).**»

Während 10 Jahren wurden diese Fälle weltweit akquiriert, dokumentiert und ausgewertet und schon dies ist eine tolle Leistung der akademisch-pädiatrischen klinischen Forschung. Patienten (4-50 Jahre) konnten eingeschlossen werden. Multiple paarweise wurden verglichen Topotecan/Cyclophosphamid (TC), Irinotecan/Temozolomid (IT), Gemcitabine/Docetaxel (GD) versus High-Dose Ifosfamide. Primärer Endpunkt war das EFS, sekundäre Endpunkte waren OS, QoL und Toxizität. Durch multiples Testen wurde bald gezeigt, dass das Ansprechen bei IT und GD inferior war zu TC und HD-Ifos. So wurde die Phase 3 verglichen mit TC versus HD-Ifos. Hier zeigte sich ein klarer 5 Monate OS Gewinn für HD-Ifos (Abb.2).

Spannend war auch die Phase 3 Studie, welche für sehr viele Patienten mit verschiedenen Her2 niedrig exprimierenden Malignomen ein Therapiefenster öffnet, welches sich für viele Patienten mit HER2-niedrig Expression als wertvoll erweisen könnte. Bereits am ESMO wurde die DESTINY-Breast03

## Secondary outcome: OS by treatment group



Vital status	TC	IFOS	Overall
Alive	16 (22%)	20 (27%)	36 (25%)
Dead	57 (78%)	53 (73%)	110 (75%)
Total	73	73	146

Again, note small numbers beyond ~2 years

### Median survival:

TC: 10.5 months (95% CI 7.2, 15.0)

IFOS: 15.4 months (95% CI 11.3, 20.9)

### 1-year OS:

TC: 45% (95% CI 33%, 56%)

IFOS: 55% (95% CI 43%, 66%)

Abb. 2: Copyright © Dr Martin G McCabe, licensed by ASCO.

Studie vorgestellt, welche bei rezidivierten oder resistenten HER2+ Patientinnen eine eindruckliche Wirksamkeit gezeigt hatte (HR=0,28; 12-Monats-PFS-Rate 75,8% vs. 34,1%). Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) ist ein therapeutisches Antikörper-Drug-Konjugat (ADC) mit einem Topoisomerase1-Inhibitor Deruxtecan am HER2 Antikörper-linker gekoppelt und ist bereits zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem (HER2+) Brustkrebs, die mindestens 2 Anti-HER2 Therapien erhalten haben. Die nun am ASCO erstmals vorgestellten DESTINY-Breast04 Studie hat den Titel:

«**LBA3: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study.**»

Primärer Endpunkt war das PFS bei Patientinnen mit HR+ HER2-low-Tumoren, weitere sekundäre Endpunkte das PFS bei allen Patientinnen sowie das OS bei HR+ Tumoren und der Gesamtgruppe. Es wurden 557 Patientinnen aus Europa, Amerika und Asien behandelt und 2:1 randomisiert.

Die klinischen Resultate sind eindrucklich mit einem medianen OS Vorteil von +10 Monaten, was am ASCO zu einem langanhaltenden Applaus geführt hat. Immerhin sind ca 55% der Frauen mit metastasierendem Brustkrebs HER2 negativ und exprimieren HER2 nur gering (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH- nach ASCO/CAP 2018 Guidelines) mit einem bisher sehr unbefriedigenden Ansprechen auf Chemotherapie. Hier ist nun ein neue sehr wirksame Therapieoption vorhanden in einer klassischen «unmet need» Situation, welche wohl auch vielen anderen HER2 low expressers eine Option bieten könnte, wie laufende Studien aber erst noch zeigen müssen (Abb. 3).

Nausea (73% alle Grade, 5% Grad >3) war die häufigste Nebenwirkung. Lungentoxizität als interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (aus der DeSTINY-Breast03 Studie bereits bekannt) zeigte sich in 12,1% der Fälle, davon 3 Todesfälle (0,8%) und ist ein relevantes Problem, welches engmaschige Überwachung und gegebenenfalls frühe Massnahmen erfordert. Hier ist noch einiges zu tun, um diese Lungentoxizität besser zu verstehen und besser angehen oder verhindern zu können.

Die letzte in der Plenary Session vorgestellte Studie betraf das Multiple Myelom, bei dem in den letzten 10 Jahren bereits enorme Fortschritte erzielt werden konnten. Der Titel lautet:

«**LBA4: Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVd) ± autologous stem cell transplantation (ASCT) and R maintenance to progression for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): The phase 3 DETERMINATION trial.**»

Wir wissen bereits aus der 2017 im NEJM publizierten Studie der IFM, dass nach einer upfront Induktions-Therapie mit RVd + ASCT vs. RVd und einer Erhaltungstherapie mit Revlimid während einem Jahr das PFS verbessert wird durch die ASCT (median, 35.0 vs. 47.3 Monate) aber nach 7 Jahren medianem follow-up zu keiner OS Verbesserung führte. Eine offene Frage wurde nun in dieser US DETERMINATION phase 3 Studie untersucht, nämlich ob eine anhaltende Erhaltungstherapie mit Revlimid bis zur Progression statt nur für ein Jahr doch einen OS Vorteil bewirken würde? Die Resultate wurden parallel im NEJM publiziert.

Es wurden total 722 Patienten, Alter 18-65 Jahre (median 57 Jahre in den USA (46 Zentren) eingeschlossen und randomisiert in die beiden Behandlungsarme VRD (2-3 Zyklen VRD, Stammzellmobilisierung und weitere 5 Zyklen VRD; n=357) oder VRD + ASCT (2-3 Zyklen VRD, Stammzellmobilisierung Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> + ASCT, dann 2 Zyklen VRD; n=365) und in beiden Fällen mit

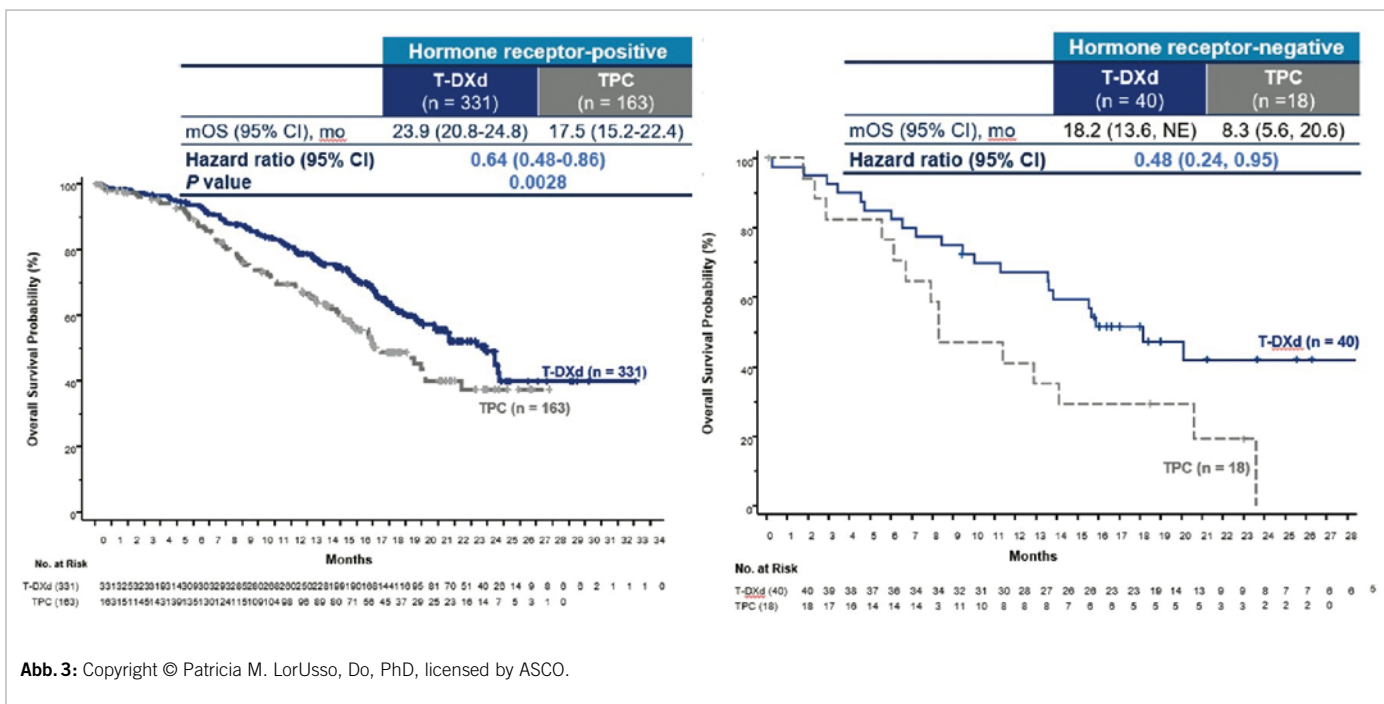


Abb. 3: Copyright © Patricia M. LorUusso, Do, PhD, licensed by ASCO.

einer Len-Erhaltungstherapie bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität weiterbehandelt.

Grad 3 Toxizitäten waren im Transplantationsarm erwartet häufiger (94,2% vs. 78,2%), mit vorab 60,5% vs. 89,9% hämatologischen Nebenwirkungen. Während der ASCT verschlechterte sich vorübergehend die Lebensqualität der Patienten für ca 3 Monate. Die Sekundärmalignomen Rate war in beiden Armen vergleichbar (10,81% in der VRD + ASCT- und 9,7% in der VRD-Gruppe) was auch den Daten der IFM2009/DFCI-Studie entspricht. Allerdings wurden nach ASCT mehr sekundäre AML und MDS diagnostiziert. Die Daten zeigen aber auch, dass das PFS mit einer bis zur Progression durchgeführten Len-Erhaltung gegenüber den Daten der IMF Studie mit nur einem Jahr Lenalidomid deutlich verbessert wurden (Abb. 4 und 5)

Insgesamt stellen sich nun viele Fragen angesichts der vielen neuen hochwirksamen Substanzen und Therapieverfahren, die in hoher

Kadenz neu zugelassen wurden: wird die ASCT in Zukunft noch nötig sein? Werden Quadrupeltherapien mit zB Daratumumab upfront oder frühem Einsatz von CART's bessere OS-Daten liefern? Wird die Erhaltungstherapie noch nötig sein? Welche Rolle spielen die bekannten Risikofaktoren bei den neuen Therapien?

Hier werden viele Jahre vergehen, bis die permutativen Optionen in Phase 3 Studien befriedigend untersucht sind angesichts der immer besseren Prognose der Myelom Patienten. Dies heisst für uns klar: internationale Phase 3 Studien sind die beste Antwort für die Patienten der Zukunft.

In einer gesonderten Beilage werden wir im Sommer, wie alle Jahre, wieder besonders relevante Abstracts des ASCO 2022 aus allen Gebieten zusammenfassen.

Prof. em Dr. med. Thomas Cerny

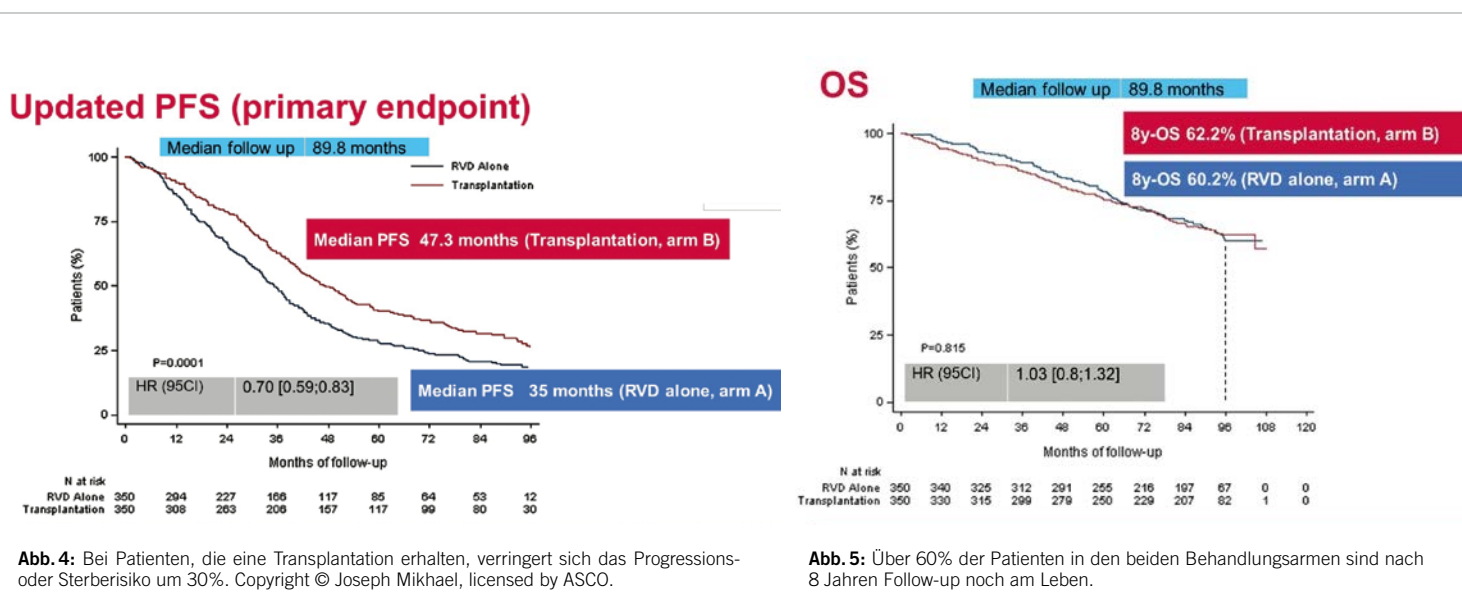


Abb. 4: Bei Patienten, die eine Transplantation erhalten, verringert sich das Progressions- oder Sterberisiko um 30%. Copyright © Joseph Mikhael, licensed by ASCO.

Abb. 5: Über 60% der Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind nach 8 Jahren Follow-up noch am Leben.



# Fortbildung 4/2022

Die folgenden Multiple-Choice-Fragen beziehen sich auf die Fortbildungsbeiträge in diesem Heft. Bitte geben Sie – je nach Fragetyp – eine oder mehrere richtige Antworten an. Senden Sie Ihre unten angekreuzte Lösung an den Aertzteverlag **medinfo** AG oder füllen Sie den Fragebogen online aus unter [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch).

▶ **Bitte beachten Sie: Diese Dienstleistung steht Ihnen nur als Abonnent/in zur Verfügung!**

Teilnahmeschluss ist der 15.08.2022. Die Auflösung werden wir in Heft 05/2022 angeben.

## 1 Welche Aussage ist falsch?

(Eine Antwort richtig)

- A Die Prognose beim Mammakarzinom liegt heute bei einem 5-Jahres-Überleben von rund 85%.
- B In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 6000 Patientinnen am Mammakarzinom
- C Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau in der westlichen Welt
- D Zu den prognostisch schlechten Subgruppen gehört das Tripel-negative Mammakarzinom.

## 2 Welche Aussagen treffen zu?

(Mehrere Antworten richtig)

- A Beim Tripel-negative Mammakarzinom spielt die Immuntherapie im frühen wie auch im fortgeschrittenen Stadium kaum eine Rolle.
- B Die Anzahl an Mutationen im Tumorgenom korrelieren direkt mit dem Ansprechen auf eine moderne Immuntherapie.

- C Die Immune-Check-Point-Inhibitoren verbessern die Prognose haben aber neue immunvermittelte Nebenwirkung
- D Wichtige Beispiele für die Immunvermittelten Nebenwirkungen sind u.a. Dermatitis, Colitis, Thyreoiditis, Pneumonitis, Hepatitis

## 3 Welche Aussagen zu PD-L1 als Biomarker beim Urothelkarzinom sind korrekt? (Mehrere Antworten richtig)

- A PD-L1 ist kein prädiktiver Biomarker beim Urothelkarzinom
- B Die PD-L1 Bestimmung ist eine Voraussetzung um Checkpoint Inhibitoren beim Urothelkarzinom zu verwenden
- C PD-L1 Positivität ist ein sehr heterogener Marker und von vielen verschiedenen Faktoren abhängig
- D Gemäss EMA sind Checkpoint Inhibitoren bei Cisplatin-ineligible Patienten nur bei PD-L1 Positivität zugelassen

## 4 In welcher Situation ist eine Bestimmung des PD-L1 Status beim Urothelkarzinom notwendig?

(Eine Antwort richtig)

- A Immer vor Einsatz eines Checkpoint-Inhibitors
- B Bei Entscheid über Maintenance Therapie mit Avelumab
- C Bei Entscheid über adjuvante Therapie mit Nivolumab
- D In der Zweitlinienbehandlung mit Pembrolizumab

ANTWORTEN		04/2022			
	A	B	C	D	
1					
2					
3					
4					

ADRESSE	
Einsenden per <b>E-Mail</b> an <a href="mailto:info@medinfo-verlag.ch">info@medinfo-verlag.ch</a> oder <b>online teilnehmen</b> unter <a href="http://www.medinfo-verlag.ch">www.medinfo-verlag.ch</a>	
Aertzteverlag <b>medinfo</b> AG • Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach	
Name _____	
Strasse, Nr. _____	
PLZ, Ort _____	
Datum _____	

LÖSUNG AUS AUSGABE 03/22
Die richtigen Lösungen:
1. <b>C</b>
2. <b>A, B</b>
3. <b>B</b>
4. <b>B, D</b>
5. <b>A, D</b>
6. <b>A, B, D</b>
7. <b>A, B, D</b>

## Erstattung teurer Therapien soll fairer werden

Bei vielen Behandlungen müssen Patienten die Vergütung bei der Krankenkasse beantragen. Dabei geht es oft ungerecht zu. Der Bund will das nun ändern.

Es ist der Horror aller Eltern: Das eigene Kind erkrankt an Krebs. Da viele Krebsmedikamente nicht für Kinder zugelassen sind, müssen die Eltern die Vergütung der Behandlungskosten bei der Krankenkasse beantragen - Einzelfallvergütung heisst das Prozedere. Die Kassen behandeln die Gesuche aber höchst unterschiedlich: Ob eine Therapie bezahlt wird, hängt damit von der Kasse ab.

Dieses Problem sorgt schon lange für Schlagzeilen. Nun unternimmt der Bund einen erneuten Anlauf, es in den Griff zu bekommen. So richtig zufrieden ist aber niemand mit den Vorschlägen: weder Patientenschützer noch die Kassen und schon gar nicht die Pharmaindustrie. In Sachen Behandlungsgerechtigkeit sieht Flavia Wasserfallen, SP-Nationalrätin und Präsidentin des Dachverbandes Schweizerischer Patientenstellen, immerhin Fortschritte.

### Preis poker dauert immer länger

Die Einzelfallvergütung ist eigentlich als Ausnahme gedacht. Die Regel soll dagegen sein, dass die Pharmaindustrie und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) sich bei Medikamenten auf einen Preis einigen und das BAG dann die Mittel auf die sogenannte Spezialitätenliste setzt: Medikamente, die auf dieser Liste stehen, müssen die Kassen bezahlen, es sind derzeit rund 3200 Pharmazeutika.

Eigentlich sollen sich BAG und die Pharmafirmen binnen 60 Tagen darauf einigen, zu welchem Preis ein Medikament vergütet wird. Doch das Verfahren dauert immer länger, unter anderem weil die Therapien komplexer und die Preisvorstellung der Industrie immer höher werden. Dabei sind die hohen Ausgaben für Medikamente längst ein Politikum.

Der sich hinziehende Preis poker ist auch ein Grund dafür, warum die Zahl der Anträge auf eine Einzelfallvergütung steigt: Waren es 2019 rund 38'000, registrierten die Krankenversicherer zuletzt rund 40'000 Anträge. Über die Annahme der Anträge entscheiden die Vertrauensärzte der Krankenkasse. Damit es hier fairer zugeht, schlägt das Bundesamt für Gesundheit nun vor, dass es einheitliche und verbindliche Nutzenkategorien gibt.

Ein grosser therapeutischer Fortschritt gilt als dann erreicht, wenn eine Therapie einen Mehrnutzen um 35 Prozent im Vergleich zur Standardtherapie bietet. Das könnte zum Beispiel heissen, dass dank einer neuen Therapie die Patienten ein Drittel länger überleben als im Vergleich zur Standardbehandlung. Zudem werden die Kassen verpflichtet, die Anträge über ein gemeinsames Tool nach einheitlichen Kriterien zu bewerten.

Kassenvertreter und Patientenschützer begrüssen diese Punkte. «Dass die Beurteilung des Nutzens eines Wirkstoffs immer auf derselben wissenschaftlichen Basis bewertet wird, ist der richtige Weg», sagt Mathias Früh, Leiter Gesundheitspolitik bei der Helsana. Das neue Verfahren «wird die Ungleichbehandlung zwischen

den Kassen senken», sagt auch Patientenschützerin Wasserfallen. Wichtig sei ferner, dass die Vertrauensärzte bei komplexen Fällen Experten einbezögen.

Kritischer wird ein anderer Punkt gesehen: Denn die Einzelfallvergütung ist eigentlich als Ausnahme gedacht. Doch die Möglichkeit, dass Kassen Medikamente abseits der Spezialitätenliste vergüten, wird immer stärker zur zweiten Säule bei der Preisfindung. Die geplante Reform der Einzelfallvergütung zementiert nun ihre Bedeutung bei der Preisfindung, so die Befürchtung.

Jürg Indermitte, Leiter Sektion Arzneimittelaufnahmen beim BAG, rechtfertigt die Pläne: «Die Reform institutionalisiert die Einzelfallvergütung, gleichzeitig wird der Entscheidungsspielraum der Kassen dank Vereinheitlichungen beim Beurteilungsprozess eingeschränkt.» Und ergänzt: «Die Einzelfallvergütung ist sehr wichtig, doch diese soll nicht die Aufnahme neuer Mittel auf die Spezialitätenliste ersetzen.»

Das sieht René Buholzer, Geschäftsführer von Interpharma, ganz anders: «Was das BAG vorschlägt, ist ein Systemwechsel bei der Preisfestsetzung für neue Medikamente», kritisiert er. Statt dass der Bund das Problem angehe, dass die reguläre Preisfindung immer länger dauere und Patienten auf Innovationen warten müssten, würde der Bund nun die Einzelfallvergütung zur Überbrückung dieser Probleme nutzen.

### Ein neuer Preisabschlag als Anreiz

Wenn aber Konzerne direkt mit den Kassen abrechnen können, warum sollen sie überhaupt noch mit dem BAG über die Aufnahme neuer Produkte auf die Spezialitätenliste verhandeln? «Werden Medikamente über die Einzelfallvergütung abgerechnet, werden neue fixe Preisabschläge angewandt. Das ist ein starker Anreiz, dass die Firmen die Aufnahme auf die Spezialitätenliste beantragen», erklärt BAG-Experte Indermitte.

Beispiel: In der höchsten Nutzenkategorie dürfen Kassen Mittel nur zu einem Preis vergüten, der 40 Prozent unter dem Preis des Mittels im Ausland liegt. Patientenvertreterin Wasserfallen bewertet dies positiv: «Für mehr Chancengerechtigkeit muss das Ziel sein, dass möglichst alle Medikamente auf der Spezialitätenliste aufgenommen werden. Die vorgeschlagenen Anreize könnten dies ermöglichen.»

Pharma-Vertreter Buholzer hält das Instrument der Preisabschläge dagegen für vollkommen ungeeignet. «Der Schuss droht nach hinten loszugehen, denn für die Pharmafirmen verschlechtern sich damit die Rahmenbedingungen auf dem Schweizer Markt weiter.»

Frei übersetzt: Die Preisabschläge bei den Einzelfallvergütungen könnten dazu führen, dass Anbieter ihre Mittel gar nicht mehr in der Schweiz auf den Markt bringen.

Tages Anzeiger | Holger Alich | 08.06.

## Kranke Leber durch Umweltchemikalien

### Vor allem Ältere können eine durch PFAS geschädigte Leber haben, fand eine Metastudie aus den USA. Viele wissen gar nichts davon.

Bisher waren PFAS (per- und polyfluorierte Alkylverbindungen), die sich in Lebensmitteln, Trinkwasser und vielen Gebrauchsgegenständen befinden können, eher bekannt für ihren Einfluss auf die menschliche Fruchtbarkeit und Störungen des Immunsystems. Darauf, dass sie den Leberstoffwechsel stören, gab es aber schon länger Hinweise.

Forschende aus den USA fragten sich, warum die Leberverfettung bei Menschen immer häufiger vorkommt. Dabei stiessen sie auf Schadstoffe, speziell solche, die sich im Körper anreichern und sich lange Zeit nicht abbauen. Für einige PFAS trifft beides zu. Sie bleiben im Körper und werden nur sehr langsam abgebaut, weshalb PFAS auch «ewige Chemikalien» heissen.

Die Studie aus den USA, die im Fachmagazin «Environmental Health Perspectives» publiziert wurde, fasst andere Arbeiten zum Thema zusammen und bestätigt den Einfluss von PFAS auf die Leber. PFAS sollten getrost als leberschädigend oder hepatotoxisch bezeichnet werden, sagt Alan Ducatman, emeritierter Professor an der School of Public Health der Universität West Virginia, der an der Arbeit nicht beteiligt war, aber einen Kommentar dazu mitverfasst hat.

Eine der häufigsten Ursachen für eine Lebererkrankung ist Alkoholkonsum. Aber auch ohne Alkohol kann die Leber verfetten. Jeder vierte Erwachsene weltweit hat eine nicht durch Alkohol bedingte Fettleber (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). Tendenz: steigend.

NAFLD ist mittlerweile eine der häufigsten chronischen Krankheiten weltweit. Bis 2030 wird voraussichtlich ein Drittel der Erwachsenen in den USA daran leiden.

### Fettleber entsteht durch eine Stoffwechselstörung

NAFLD entsteht durch eine Störung im Leberstoffwechsel. Die Leber ist nicht mehr in der Lage, Fett abzutransportieren, und lagert es ein. Diabetes, Übergewicht, Mangelernährung und bestimmte Medikamente erhöhen das Risiko, an NAFLD zu erkranken – bei Übergewichtigen und Zuckerkranken ist die Erkrankung deutlich häufiger als im Durchschnitt. Das grösste Risiko haben über 60-Jährige.

Für ihre Studie suchten die Forschenden in zwei wissenschaftlichen Datenbanken nach Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen PFAS und Lebererkrankungen bei Menschen und Tieren untersucht hatten.

Bei der Analyse beschränkten sie sich dann auf 24 epidemiologische Studien an Menschen und 85 Studien an Nagetieren sowie vier bekannte Stoffe aus der mehrere tausend Substanzen umfassenden Klasse der PFAS: PFOA (Perfluorooctansäure), PFOS (Perfluorooctansulfonsäure), PFNA (Perfluorononansäure) und Perfluorhexansulfonsäure.

### Kein ursächlicher Nachweis, aber das Risiko steigt

Vor allem PFOS und PFNA standen dabei mit einem höheren Spiegel des Enzyms Alanin-Aminotransferase (auch GPT abgekürzt) im Blut von Menschen in Verbindung, der ein Zeichen für eine Lebererkrankung ist. PFOA wurde zudem mit erhöhten Werten anderer Leberenzyme in Verbindung gebracht. Alle PFAS verursachten Leberverfettung bei Nagern.

Ein direkter, ursächlicher Zusammenhang zwischen PFAS und NAFLD bei Menschen ist damit noch nicht nachgewiesen. Es ist wahrscheinlich, dass die Umweltschadstoffe die Anfälligkeit für eine Leberverfettung erhöhen, welche durch andere Faktoren wie zu üppige Ernährung und Bewegungsmangel bereits hoch ist.

### Viele Betroffene wissen von nichts, in der Schweiz ist die Lage aber besser als in den USA

NAFLD ist keine gravierende Krankheit, kann aber die Vorstufe zu einer Leberentzündung sein. Bei einem kleinen Teil der Betroffenen entwickelt sich ein schwerer Leberschaden bis hin zur Zirrhose. Statistisch erhöht NAFLD die Wahrscheinlichkeit, an einer anderen Stoffwechselerkrankung zu sterben.

Die meisten Betroffenen wissen von der Verfettung ihrer Leber nichts. Die Symptome einer Lebererkrankung sind meistens unspezifisch wie Müdigkeit oder Blähungen. Die Leber ist zwar sowohl ein grosses wie auch wichtiges Organ, sie schmerzt aber nicht. Eine unerkannte Leberverfettung haben vor allem ältere Menschen.

Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, Leberprobleme festzustellen, in der Schweiz höher als in den USA, wo die Studie erstellt wurde. Das Enzym ALT, das auf Laboranalysen hierzulande auch als GPT auftaucht, wird bei Routine-Check-ups meist erfasst.

### Auch in der Schweiz nimmt die Fettleber-Erkrankung zu

Die schlechte Nachricht: Giftige PFAS-Chemikalien kann man teilweise vermeiden, völlig entgehen kann ihnen aber fast niemand. Sie stecken in Alltagsprodukten wie Verpackungen, Reinigungsmitteln, Skiwachs, Kleidern und Lebensmitteln. Einige PFAS sind inzwischen verboten, sie finden sich wegen ihrer schlechten Abbaubarkeit aber noch immer in der Umwelt.

Und die gute Nachricht zum Schluss: Wenn die Leberschädigung noch nicht fortgeschritten ist, kann man gegen Leberverfettung einiges tun, egal, wodurch sie verursacht wurde. Durch – Sie ahnen es – mehr Bewegung, gesündere Ernährung und Mässigung beim Alkoholkonsum. Infosperber | Daniela Gschwend / 3.06.2022

## Jüngeres Alter bei Krebspatienten mit erhöhtem Sterberisiko bei COVID-19 assoziiert

An den 81 Studien hatten insgesamt 61.532 Krebspatienten teilgenommen, ein Teil der Studien umfassten auch Kontrollpatienten ohne Krebserkrankung. Von 58.849 Patienten mit verfügbaren Daten wurden letztlich 30.557 Männer (52 %) im Alter von 35-74 Jahren in die Analyse eingeschlossen.

### Assoziation mit Alter und Krebsform

Das relative Risiko, an COVID-19 zu sterben, betrug bei Patienten mit Krebs versus Kontrollpatienten – nach Matching von Alter und Geschlecht – 1,69 (95%-KI 1,46-1,95;  $p < 0,001$ ). Mit zunehmendem Alter nahm das relative Sterberisiko der Krebspatienten ab (RR 0,96 [95%-KI 0,92-0,99];  $p = 0,03$ ). Im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen waren Lungenkrebs (RR 1,68 [95%-KI 1,45-1,94];  $p < 0,001$ ) und hämatologische Krebserkrankungen (RR 1,42 [95%-KI 1,31-1,54];  $p < 0,001$ ) mit einem höheren Sterberisiko assoziiert. Zwar wurde auch für Urogenitaltumore ein erhöhtes Risiko gefunden (RR 1,11 [95%-KI 1,00-1,24];  $p = 0,06$ ), aber der Unterschied zu den Kontrollpatienten war nicht signifikant. Brustkrebs (RR 0,51 [95%-KI 0,36-0,71];  $p < 0,001$ ) und gynäkologische Krebserkrankungen (RR 0,76 [95%-KI 0,62-0,93];  $p = 0,009$ ) waren dagegen mit einem geringeren COVID-19-Sterberisiko assoziiert.

### Therapie spielt ebenfalls eine Rolle

Nicht nur das Alter und die Form der Krebserkrankung, auch die Art der Behandlung spielte bei einer COVID-19-Erkrankung eine Rolle: Mit der höchstengepoolten Gesamtfatalitätsrate von 30 % war die Chemotherapie assoziiert (95%-KI 25 %-36 %). Bei einer endokrinen Therapie war die gepoolte Gesamtfatalitätsrate dagegen mit 11 % am niedrigsten (95%-KI 6 %-16 %);

aerzteblatt.de, 10.05.2022

# FORUM ONCOSUISSE

Unsere Hilfe für die Ukraine:

## «Wir haben nicht tatenlos zugesehen»

**Aufnahme und Versorgung Ukrainischer Kinder, Jugendlicher und junger Erwachsener mit hämato-onkologischen Erkrankungen in der Schweiz**

### Einleitung

Am 24. Februar begann die Russische Invasion in die Ukraine mit tausenden von Toten und Verletzten und Millionen von Flüchtlingen. Kritische zivile Infrastrukturen werden attackiert und zerstört, darunter mehr als 250 Gesundheitseinrichtungen, eine angemessene medizinische Versorgung wird unmöglich. Es trifft alle Menschen. Ganz besonders vital aber sind Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit einer onkologischen oder hämatologischen Erkrankung betroffen, welche zeitgerecht diagnostiziert und behandelt werden müssten, um ihre mehrheitlich guten Heilungschancen nicht zu gefährden. Der Krieg hat deren Behandlung abrupt unterbrochen, bei 1400 onkologischen Neudiagnosen im Jahr ist das Leben tausender Ukrainischer Kinder und Jugendlicher bedroht. Die Versorgungsketten sind unterbrochen, in den wenigen noch funktionalen Spitälern erfordern die regelmässigen Bombardierungen und Bombenalarme zudem die Verlegung der Patienten in die besser geschützten Untergeschosse, eine zusätzliche Bedrohung für immunsupprimierte Patienten.

### International koordinierte Antwort auf die akute Notlage

Die Spitäler, Nicht-Regierungs-Organisationen und Gesundheitsbehörden reagieren schnell, in kürzester Zeit steht ein Konzept, die onkologischen Kinder und ihre Familien aus den umkämpften Gebieten zu evakuieren, mit dem Ziel, die notwendige medizinische Betreuung ausserhalb des Landes wiederaufzunehmen und damit ihre kurativen Chancen zu wahren. Was unspektakulär tönen mag, ist in der Realität ein gigantisches Unternehmen, das generalstabsmässige Führung und Koordination erfordert, sollen die Aktionen nicht zum Desaster werden. Akut mussten mehr als 1000 an Krebs erkrankte Kinder und Jugendliche die Ukraine verlassen, unzählige Kinder und Jugendliche mit onkologischen Neudiagnosen kommen täglich hinzu. Allein die Transportlogistik zum Teil schwerkranker Patienten stellt eine enorme Herausforderung dar. Zudem sind die Patienten nicht allein, sondern in aller Regel begleitet von der Mutter, oft auch einer Grossmutter und Geschwistern. Die Väter dürfen nicht ausreisen.

SAFER Ukraine – Supporting Action for Emergency Response in Ukraine – heisst die einzigartige Initiative, welche dank der vorbehaltlosen Zusammenarbeit auf der Basis der existierenden, bestens etablierten internationalen, nationalen und regionalen Netzwerke der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie (PHO) in ganz Europa und den USA Unglaubliches erreicht hat.

Innerhalb von Stunden ist unter der Führung von St. Jude Global (Sparte des St. Jude Children's Research Hospitals in Memphis, USA) eine Kommandozentrale aufgebaut worden, von der aus rund

um die Uhr die Evakuationen in 15 europäische Länder, die USA und Kanada in mehr als 200 kideronkologische Zentren koordiniert werden.

### Ukraine

Gleichzeitig hat die Tabletochki Foundation, eine Ukrainische humanitäre Stiftung, die Organisation der Evakuation der Patienten und begleitenden Angehörigen aus den am meisten umkämpften Gebieten nach Lviv im Westen der Ukraine übernommen. Die Logistik des Transports wird erschwert durch die Flüchtlingsströme, die Gefahr russischer Angriffe und fehlendes medizinisches Personal zur Begleitung instabiler Patienten.

In Lviv werden die Patienten in eine spezialisierte Kinderklinik aufgenommen, stabilisiert und ihre diagnostischen und therapeutischen Bedürfnisse erfasst. Die Krankenakten – alle in Ukrainisch oder Russisch – werden vervollständigt und an das umgehend aufgestellte Übersetzungsteam in der St. Jude Zentrale weitergeleitet. Die fachkompetenten Übersetzer arbeiten Tag und Nacht, um den aufnehmenden Kliniken die vorhandenen Dokumente in Englisch zur Verfügung stellen zu können.

### Polen

Von Lviv aus wird die Weiterreise nach Polen organisiert. Zwei Tage nach Kriegsbeginn erklärt Polen die landesweite Unterstützung von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebs- oder Bluterkrankung und garantiert die medizinische und psycho-soziale Versorgung.

In enger Zusammenarbeit von SAFER Ukraine mit der polnischen Regierung, der polnischen Fachgesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (PSPOH) und der polnischen Herosi Stiftung kann ein Hotel im Süden Polens nahe der Grenze zur Ukraine zu einem Triage-Zentrum, genannt Unicorn-Clinic, umgenutzt werden. Die Teams setzen sich aus polnischen und ukrainischen Kinderonkologen, Pflegefachpersonen, Psychologen, Sozialberatern, Freiwilligen und Vertretern von St. Jude Global zusammen. In Konvois kommen die Patienten aus Lviv in der Unicorn-Clinic an, erhalten dort medizinische und psycho-soziale Betreuung, Unterkunft und Verpflegung sowie Unterstützung in Fragen der Immigrationsformalitäten des Landes, in das sie evakuiert werden sollen. Sehr kranke Patienten werden umgehend in ein kideronkologisches Zentrum in Polen verlegt. Stabilere Patienten bleiben maximal 72 Stunden in der Unicorn-Clinic, bis sie in das zugeteilte Land weiterreisen.

### Internationale Kollaboration – nationale Koordination

Die Information, welche Länder welche Ressourcen verfügbar haben und Patienten zur Weiterführung der onkologischen



Behandlung aufnehmen können, wird von St. Jude Global fortlaufend erhoben und aktualisiert.

Die Vorgaben, welche ein Land dafür erfüllen muss, sind klar umrissen:

- ▶ Benennung eines nationalen Koordinators als verbindliche Ansprechperson für die internationale Koordination, erfahren und vertraut mit dem nationalen PHO System
- ▶ Gewährleistung der bedarfsgerechten medizinisch-pflegerischen Versorgung der Patienten
- ▶ Organisation und Finanzierung des Transports von Polen ins Gastland
- ▶ Bereitstellung von Unterkunft und Verpflegung
- ▶ Verfügbarkeit von Dolmetschern
- ▶ psycho-soziale Unterstützung der ganzen Familie einschliesslich der Kontakte zu den Migrationsämtern

Die Planung und Organisation der Ausreise ins definitive Zielland erfolgt in direkter Zusammenarbeit der Mitarbeiter von SAFER Ukraine mit den nationalen KoordinatorInnen, welche jeweils in ihrem Land die Organisation und Koordination des gesamten Aufnahmeprozesses verantworten. In der Schweiz hat diese Aufgabe die Fachgesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, die SSPHO, übernommen

## Europa

Bis Mitte Mai sind auf diese Weise über 1000 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit einer hämato-onkologischen Erkrankung aus dem Kriegsgebiet evakuiert und über die Unicorn-Clinic in insgesamt 200 kideronkologischen Zentren aus 15 europäischen Ländern entsprechend ihrer Kapazitäten und Ressourcen aufgenommen worden.

Innerhalb einer Woche nach Kriegsbeginn haben die EU wie auch die Schweiz sofortigen Schutz und legalen Status für die Ukrainischen Kriegsflüchtlinge und damit auch die Versicherungsleistungen für deren medizinische Versorgung garantiert.

## Schweiz

Am 18. März sind die ersten 22 Ukrainischen Patienten mit ihren Angehörigen in der Schweiz gelandet, bis heute sind nochmals so viele über die internationale Koordination und die Unicorn-Clinic evakuiert und entsprechend den Kapazitäten und Möglichkeiten auf die neun kideronkologischen Kliniken in der Schweiz sowie ein weiteres Kantonsspital mit einer kideronkologischen Abteilung verteilt worden. Für elf Patienten wurde der Transport durch die REGA übernommen, da der Gesundheitszustand einiger Patienten die Reise mit Bus oder Linienflug nicht zulies. Weitere 30 Patienten und ihre Familien sind durch private Initiativen in die Schweiz gekommen und über die nationale Koordination einem geeigneten kideronkologischen Zentrum zugeteilt worden.

Das Spektrum der hämato-onkologischen Diagnosen und medizinischen Bedürfnisse ist breit und reicht von Neudiagnosen über Patienten unter aktueller Chemo- und/oder Radiotherapie oder anstehender SZT zu solchen, welche bereits in der Nachsorge sind. Auch Patienten, für die keine Aussicht auf Kuration mehr besteht und die dementsprechend ein palliatives Setting benötigen, sind darunter.

Gemessen an ihrer Grösse hat die Schweiz im internationalen Vergleich mit bisher 70 Patienten eine ausserordentlich hohe Zahl

Ukrainischer Kinder und Jugendlicher mit einer Krebserkrankung aufnehmen können. Dies war und ist nur möglich durch die stringente zentrale nationale Koordination und das vorbehaltlose Engagement und die enge Zusammenarbeit aller involvierter Personen und Organisationen:

- ▶ die St. Jude Global und SAFER Ukraine Teams in der Ukraine, Polen und in Memphis
- ▶ die SSPHO als nationale Koordinatorin
- ▶ die kideronkologischen Zentren der Schweiz mit ihren multi-professionellen Teams, die, entsprechend ihrer Möglichkeiten und Kapazitäten, alle bereit waren, hämato-onkologische Patienten aus der Ukraine aufzunehmen

Und last but not least leisten die Schweizer Elternorganisationen «Kinderkrebshilfe Schweiz», «Kinderkrebs Schweiz» und «Zoé-4life» wie auch verschiedene private Initiativen einen unschätzbaren Beitrag in der direkten Unterstützung der Familien wie auch in der Finanzierung der nicht-gedeckten Kosten, z.B. für den Transport in die Schweiz und zum aufnehmenden Zentrum.

## Ausblick

Nicht unerwartet hat sich nicht das medizinische Management, sondern die sprachliche Barriere als grösste Herausforderung herausgestellt. Ein guter Dolmetscher, eine gute Dolmetscherin sind dementsprechend der Schlüssel im Kontakt mit den Familien.

Da praktisch alle Patienten und Angehörigen ein Smart Phone haben, gelingt der tägliche Austausch ganz gut mit der Unterstützung von google translate. Für vertiefte Gespräche ist allerdings eine kompetente Übersetzung auch längerfristig unerlässlich.

Nach der ersten Phase der Reetablierung des therapeutischen Settings werden jetzt zunehmend die psychischen Folgen der multiplen Traumatisierungen deutlich. Eine fachkompetente Psycho- und Traumatherapie in Ukrainischer Sprache mit kinder- und jugendpsychologischer Expertise täte jetzt Not. Diese spezifische Kompetenz kann aber bis auf einzelne Ausnahmen an den meisten Zentren zurzeit leider weder angeboten noch finanziert werden.

Die internationale PHO Gemeinschaft hat gehandelt, die globalen PHO Netzwerke mit gebündelten Kräften Unmögliches möglich gemacht. Dennoch, die Grenzen der unlimitierten Aufnahmekapazitäten werden erkennbar. Ein Ende des Krieges ist nicht absehbar, es werden viele weitere Kinder und Jugendliche erkranken und eine angemessene Diagnostik und Betreuung ausserhalb der Ukraine benötigen – die Herausforderungen für uns alle werden auf unbestimmte Zeit bleiben.

## Dank

Wir haben nicht tatenlos zugesehen – grosser Dank und Anerkennung an alle, die sich engagieren und beitragen, sei es persönlich oder im Rahmen einer Organisation, Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer hämato-onkologischen Erkrankung und ihren Familien Schutz und medizinische Betreuung in der Schweiz zu ermöglichen!

Jeanette Greiner, jeanette.greiner@kispig.ch

Präsidentin SSPHO

Ostschweizer Kinderspital

Zentrum für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

9006 St. Gallen



# Gute Noten für die onkologische Versorgungsqualität in der Schweiz

**Eine aktuelle Gfs-Umfrage zeigt: Die wahrgenommene Versorgungsqualität von Krebspatient:innen ist in der Schweiz ausgesprochen hoch. Doch die Ergebnisse zeigen auch Handlungsbedarf auf gesamtgesellschaftlicher Ebene – besonders in der Vor- und Nachsorge. Eine Volksabstimmung für eine nationale Krebsstrategie würde die Mehrheit der Befragten befürworten.**

Im Auftrag des Pharmaunternehmens MSD Merck Sharp & Dohme AG führte GfS Bern Ende 2021 eine Umfrage zur Krebsversorgung in der Schweiz durch (1). Das Meinungsforschungsinstitut hat dazu insgesamt 1'510 Personen aus der ganzen Schweiz befragt.

## Gute Krebsversorgung basiert auf gutem Gesundheitssystem

Die Mehrheit der Befragten fühlt sich in Zusammenhang mit Krebsversorgung gut informiert. Die Fortschritte in der Krebsforschung empfinden die Befragten positiv; eine Mehrheit ist sogar der Meinung, dass Krebs in Zukunft vollständig heilbar sein wird.

Die wahrgenommene Versorgungsqualität von Krebspatient:innen ist in der Schweiz gemäss der Umfrage hoch. Die gute Krebsversorgung zeichne sich insbesondere dadurch aus, dass sie in einem äusserst guten Gesundheitssystem stattfindet. Interessant ist, dass bei denjenigen, die persönliche Erfahrungen der Krebsversorgung in der Schweiz gesammelt haben, das Lob signifikant deutlicher ausfällt, als bei jenen, die indirekt oder gar nicht betroffen sind.

Doch welche Faktoren sind zentral, damit die Krebsversorgung positiv beurteilt wird? Die Auswertung zeigt, dass Früherkennung, Prävention und Informationen ebenso funktionieren müssen wie die (Dauer bis zur) Medikation- und Therapieversorgung, die ärztliche Versorgung im Spital und die Dauer bis zur Diagnose.

## Verbesserungsbedarf in Prävention, Früherkennung und Nachsorge

Rund die Hälfte der Befragten gab an, dass sie eine ihnen nahestehende Person kennen, die von einer Krebserkrankung betroffen ist oder war. 136 Personen (ca. 11% der Befragten) waren bzw. sind früher oder aktuell selbst von Krebs betroffen. 90 Prozent davon gaben an, sich in der Regel an die Behandlungsvorgaben gehalten zu haben und ebenso viele, dass sie genügend Informationen und Unterstützung erhielten und sie sich erneut auf denselben Behandlungsweg begeben würden. Uneinigkeit demgegenüber herrscht bei den Aspekten Früherkennung und Prävention – während eine Hälfte froh gewesen wäre, wenn der Krebs früher entdeckt worden wäre, gab knapp die andere Hälfte der Befragten das Gegenteil an. Ähnlich fallen die Ergebnisse auf die Frage aus, ob frühere Präventionsinformationen nützlich gewesen wären.

Betroffene wurden auch gefragt, inwiefern sie aktuell noch an den Konsequenzen von Krebs leiden. Demnach leiden Betroffene vor allem an körperlichen, psychologischen und allgemeinen Konsequenzen auf die Lebensqualität am stärksten. Berufliche, finanzielle und gesellschaftliche Konsequenzen seien zweitrangig. Aktuell Betroffene leiden aktuell stärker an den Konsequenzen, sie gaben aber gleichzeitig auch häufiger an, wenig oder nicht mehr an den Konsequenzen zu leiden. Für die Hälfte der Betroffenen hatte die Diagnose keine berufliche Veränderung gebracht (49%), ein Viertel

war nicht berufstätig. Keine Zahlen gibt es hierzu zur Altersverteilung der Betroffenen, in diesem Zusammenhang wäre eine entsprechende vertiefte Analyse interessant.

Knapp die Hälfte der Betroffenen wollte keine Auskunft geben, ob die Erkrankung finanzielle Konsequenzen hatte. Ein Drittel gab jedoch an, dass die Lebenskosten gestiegen sind, ein Fünftel, dass die Versicherungskosten gestiegen sind und je rund 10 Prozent, dass es zu finanziellen Schwierigkeiten wegen des Jobverlusts oder zu Kostenanstiegen wegen psychologischer Folgen kam. Dementsprechend zeigen die Ergebnisse den Handlungsbedarf auf gesamtgesellschaftlicher Ebene auf für die Zeit vor der Erkrankung hinsichtlich Prävention und Früherkennung sowie für das Leben nach der Krebserkrankung in der Schweiz.

## Gute Noten für alle Akteure

Während einer Behandlung spielen unterschiedliche Akteure eine Rolle, die mehrheitlich positiv bewertet wurden. Insbesondere Leistungserbringer und Versicherer erhielten gute Noten. Vermutlich weniger häufig in Anspruch genommen und mit weniger positiven Meinungen assoziiert wurden der Austausch mit anderen Betroffenen, die «Schweizerische Krebsliga (2)» – die es in dieser Form nicht gibt – sowie verschiedene weitere Angebote.

Für Betroffene sind unterschiedliche Informationsquellen am nützlichsten: Gedruckte Broschüren von Patientenorganisationen sowie Artikel und Berichte in Gesundheitsmedien oder –sendungen im Fernsehen wurden am besten bewertet. Online-Informationen wurden weniger häufig als hilfreich bewertet.

## Die Schweiz braucht wieder eine Krebsstrategie

Nicht überraschend haben drei Viertel der Befragten noch nie etwas von der nationalen Krebsstrategie gehört. Persönlich von Krebs betroffene Personen haben häufiger davon gehört (ein Drittel). Ebenso äussern sich persönlich Betroffene vermehrt gegen das Auslaufen der nationalen Krebsstrategie. Sollte es zu einer Volksabstimmung über die Krebsstrategie kommen, würden die Mehrheit der Befragten wahrscheinlich teilnehmen und auch mehrheitlich Ja stimmen. Gründe liegen im Sparpotential, der Förderung von Krebs-Früherkennung und -Prävention sowie der Stärkung der Koordination der Akteure und der Betreuung von Krebsbetroffenen. Als Gegenargumente gegen eine Krebsstrategie wurden vor allem die unnötige Sonderstellung von Krebs sowie die Heterogenität von Krebsbetroffenen erwähnt. Zudem wurde berechnet, welche Argumente am stärksten für ein Ja oder Nein bei einer solchen «nationalen Krebsinitiative» sprechen. Da der konkrete Inhalt der Initiative allerdings nirgendwo beschrieben ist, sind die Umfrageergebnisse schwierig einzuordnen. Die Ergebnisse sind entsprechend ideologisch geprägt wie beispielsweise die Frage, nach mehr Staat oder mehr privaten Angeboten.

**Dies widerspiegelt sich auch im letzten Teil der Umfrage:**

- ▶ Konkret wünscht sich ein Drittel mehr Macht für den Markt, wohingegen sich die anderen zwei Drittel wünschen, dass der Staat das Gesundheitswesen stärker regelt.
- ▶ Während für eine Hälfte die Eigenverantwortung wichtiger ist, wünschen sich knapp die andere Hälfte eine Schweiz, in der die gemeinschaftliche Verantwortung wichtiger ist als die persönliche.
- ▶ Knapp die Hälfte der Befragten bevorzugt eine möglichst regionale Gesundheitsversorgung, wohingegen die andere Hälfte die Gesundheitsversorgung mit spezialisierten Zentren bevorzugt.
- ▶ Während die eine Hälfte eine medizinische Versorgung gemäss der «Schulmedizin» bevorzugen, tendiert die andere Hälfte zu einer medizinischen Versorgung gemäss alternativen Methoden.

Der MSD-Krebsversorgungsmonitor soll als Gradmesser für die Schweizer Politik und relevante Akteure des Gesundheitswesens

und somit für die aktive Gestaltung der Versorgung dienen. Dabei werde das argumentative Feld nicht nur der Politik und Akteuren aus dem Umfeld der Verbände und NGOs überlassen, sondern aktiv die Stimme der Wirtschaft in die Diskussion eingebracht. Es ist zu begrüßen, dass die Umfrageergebnisse eine Diskussionsbasis im politischen Diskurs für eine optimale Krebsversorgung bieten. Zu bedenken ist dabei, dass Auftragsstudien in der politischen Kommunikation eine beliebte Lobbyingmassnahme sind.

**Franziska Lenz, Leiterin Politik und Public Affairs, Krebsliga Schweiz**

**Literatur:**

1. MSD Krebsversorgungsmonitor 2022: Krebsversorgungsqualität weiterhin sicherstellen. gfs.bern im Auftrag von MSD Merck Sharp & Dohme AG, Februar 2022.
2. 17 kantonale und regionale Krebsligen bieten telefonisch oder vor Ort verschiedene Unterstützungsangebote bei sämtlichen Fragen rund um das Thema Krebs. Die Krebsliga Schweiz als Dachorganisation betreibt mit dem Beratungs- und Informationsdienst das Krebstelefon und publiziert u.a. zahlreiche Broschüren.

## Nachruf auf Prof. Hans-Peter Wagner, 13.11.1930 – 09.03.2022

Tief berührt und mit grosser Trauer haben wir Anfang März dieses Jahres die Nachricht vernommen vom Ableben von Hans-Peter Wagner.

Hans-Peter war der Pionier der pädiatrischen Onko-Hämatologie in der Schweiz. Er war der erste, der am Inselspital in Bern eine dafür spezialisierte Sprechstunde aufgebaut hat und gleichzeitig Patient\*innen in Lausanne, Genf und Luzern betreute. Zuerst integriert in der SAKK (Schweizerische Arbeitsgruppe für Klinische Krebsforschung), hat er rasch die Notwendigkeit erkannt, seine Kolleg\*innen aus der Pädiatrie in einer Vereinigung zusammenzubringen, welche unabhängig war von der Erwachsenenonkologie, und hat dazu 1976 die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG) gegründet, welche er für viele Jahre präsidierte und die noch heute besteht. Gemeinsam mit weiteren, europäischen und amerikanischen Kolleg\*innen war er eines der Gründungsmitglieder der Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP). Dort war er langjähriges Vorstandsmitglied, bis er deren Arbeitsgruppe zum Aufbau der Kinderonkologie in Ländern, welche sozio-ökonomisch weniger weit entwickelt waren, gründete und präsidierte.

Für viele Kinderonkolog\*innen meiner Generation war Hans-Peter fachlich und spirituell eine väterliche Leitfigur, eine Persönlichkeit mit grossem Charisma und enormer Grosszügigkeit, welche Talente erkannte und das Beste aus ihnen herausholte, während für ihn an oberster Stelle immer die bio-psycho-soziale Gesundheit der von Krebs betroffenen Kinder und Jugendlichen stand. Er war ein bemerkenswerter Arzt, ein grossartiger Forscher und eine unvergessliche Persönlichkeit für uns alle. Nach seinem Rückzug aus dem Beruf ist er sehr aktiv und präsent geblieben in den Sitzungen des Forschungsrates der SPOG, wo er kritische Fragen stellte oder Lösungsvorschläge einbrachte, des Weisen würdig, der er immer war!

Hans-Peter, Du wirst uns sehr fehlen! Du bleibst ein Vorbild für uns alle und wir werden uns weiter engagieren, wie Du es uns gelehrt hast, zum Nutzen der Gesundheit und des Wohlbefindens unserer Patient\*innen und ihrer Familien.

Unsere Gedanken sind nun vor allem bei Deiner Ehefrau Anne-Lucie, einer Grande Dame, und bei Deinen zahlreichen Kindern und Enkel\*innen.

Für die SPOG und die SSPHO

**Prof. Nicolas von der Weid**



# FORUM PFLEGE

## «Ich möchte daran mitwirken, dass die Stimme der Pflegenden stärker gehört wird»

Interview mit Prof. Manuela Eicher, OPS-Präsidentin



Prof. Manuela Eicher

**Seit September 2021 ist Manuela Eicher neue Präsidentin der Onkologiepflege Schweiz (OPS). Im Interview erzählt sie, wie sie zu diesem Amt gekommen ist, was sie als Präsidentin erreichen möchte – und welches ihr Lieblingsessen ist.**

### **? Manuela, wie bist du zu deinem Amt als OPS-Präsidentin gekommen?**

Ich bin seit rund zehn Jahren OPS-Mitglied. Früher war ich mehr engagiert in der akademischen Fachgesellschaft Onkologiepflege, wo ich ein paar Jahre lang Präsidentin war, und auf europäischer Ebene, beispielsweise bei der EONS. Bei der OPS war ich nur im Hintergrund tätig, zum Beispiel bei Kongressvorbereitungen. Als die Präsidentschaft ausgeschrieben wurde, habe ich mich darum beworben, nachdem ich vorher mit Irène Bachmann und verschiedenen Vorstandsmitgliedern gesprochen hatte.

### **? Du bist jetzt seit rund acht Monaten OPS-Präsidentin. Wie hast du diese Zeit erlebt?**

Ich hatte einen sanften Einstieg, da ich die OPS und die Vorstandsmitglieder ja schon lange kenne. In den ersten Sitzungen beschlossen wir gemeinsam eine Neuorganisation des Vorstands: Zukünftig werden wir mit einem Co-Präsidium sowie definierten Ressorts arbeiten und die Verantwortlichkeiten unter den Mitgliedern aufteilen. Damit organisieren wir uns nun gleich wie andere Onkologiepflege-Organisationen, zum Beispiel in den USA oder Kanada. Hier möchte ich auch anmerken, dass die Arbeit im Vorstand mehrheitlich ehrenamtlich erfolgt. Die Mitglieder bekommen für Sitzungen ein Sitzungsgeld, aber ihr Engagement geht natürlich weit darüber hinaus. Wir möchten als OPS auch vermehrt politisch Stellung beziehen, und dazu hatten wir letzten Herbst bereits Gelegenheit bei der Pflegeinitiative und deren Folgen. Gemeinsam mit oncosuisse bezogen wir eine ganz klare Position und publizierten einen offenen Brief, in dem wir auf die grosse Belastung des Pflegepersonals aufmerksam machten und für eine Annahme der Initiative plädierten. Diese Abstimmung war sehr wertvoll. Vielen Menschen wurde bewusst, was Pflegenden leisten und dass es in Zukunft mehr Pflegenden braucht. Das gilt ganz besonders für die Onkologie, weil Krebserkrankungen bei mehr und mehr Patientinnen und Patienten zu chronischen Krankheiten werden. Die Betroffenen und ihre Angehörigen brauchen nicht nur Therapien, sondern auch Unterstützung im Umgang mit der Krankheit – und da sind die Pflegenden gefragt.

### **? Was möchtest du mit der OPS erreichen?**

Für mich ist es ein Anliegen, dass die OPS noch mehr zu einer Organisation mit einer gemeinsamen Identität wird. Es gibt sehr viele Aktivitäten in der Romandie, im Tessin und in der Deutschschweiz, aber der Brückenschlag zwischen den Landesteilen scheint mir noch nicht ganz gelungen. Ich glaube, dazu kann ich

viel beitragen, da ich bilingue bin und die beiden grösseren Sprachregionen recht gut kenne.

Mir ist ebenfalls wichtig, dass die Stimme der Pflegenden stärker gehört wird, auch auf politischer Ebene. Ich bin in verschiedenen nationalen Gremien tätig, unter anderem in der SAKK, der SAMW und der nationalen Qualitätskommission. Meine Vernetzung kann der OPS hoffentlich nützlich sein. Das sind auch Gründe, warum ich mich als Präsidentin zur Verfügung gestellt habe.

Zudem soll die OPS in der Onkologie-Community noch besser sichtbar werden. Allen soll klar sein, welchen grossen Beitrag die Onkologiepflegenden für die Versorgung der betroffenen Personen leisten. Deshalb müssen wir uns zum Beispiel im Board der oncosuisse auch zu Themen äussern, die nicht nur die Pflegenden betreffen – so können wir die Sicht der Pflegenden auch bei übergeordneten Aspekten einbringen.

### **? Soll die OPS auch vermehrt an Kongressen präsent sein?**

Auf jeden Fall, auch international. Wir beteiligen uns regelmässig am Pflegeprogramm des DGHO-Kongresses, dem gemeinsamen Kongress der deutschen, schweizerischen und österreichischen Onkologie-Gesellschaften. Und ab diesem Jahr sind wir im Komitee des Schweizerischen Kongresses für Onkologie und Hämatologie (SOHC) vertreten und nehmen am Kongress im November in Basel teil. Wie andere wichtige onkologische Gesellschaften der Schweiz sind wir nun also auch dort vertreten.

### **? Wie wichtig ist Nachwuchsförderung?**

Sehr wichtig! Wir müssen und wollen zeigen, dass Onkologiepflege ein attraktives Berufsfeld ist und es sich lohnt, in die Onkologiepflege einzusteigen. Im Vorstand und im Beirat haben wir inzwischen zwei neue junge Mitglieder, die auch die Sicht der jüngeren Generation einbringen.

### **? Welche Rolle spielt die Forschung bei der Weiterentwicklung der Onkologiepflege?**

In meiner Tätigkeit als Forscherin habe ich gemerkt, dass Forschung allein wenig verändern kann. Es braucht die enge Verzahnung von Forschung, Praxis, Weiterbildung und Gesundheitspolitik, um Veränderungen anzustossen. Hier kann ich mit meinem akademischen Hintergrund sicher auch Impulse geben, dass die Vernetzung der Praxis mit der akademischen Welt noch besser gelingt. Dabei ist aber die Praxisorientierung entscheidend. Das Ziel muss immer sein, dass wir den Pflegenden in der Praxis möglichst viel Unterstützung anbieten, sodass sie ihre Rolle gut ausfüllen können.



### Welche Themen interessieren dich in der Forschung besonders?

Das sind drei Bereiche. Erstens wie man Patientinnen und Patienten möglichst gut in die Pflege- und Therapieprozesse einbinden kann, zum Beispiel mit patient-reported outcomes. Zweitens die Unterstützung des Symptommanagements, und zwar sowohl das Selbstmanagement der Patienten und Patientinnen als auch das pflegerische Management. Als drittes interessiert mich die Rolle der Onkologiepflegenden: Welche Kompetenzen müssen sie mitbringen, damit sie möglichst gut auf die Bedürfnisse der Krebsbetroffenen eingehen können?

### ? Dein erstes Fazit zu deiner Tätigkeit als OPS-Präsidentin?

Für mich ist es eine grosse Ehre und Freude, dieses Amt zu übernehmen. Es passt auch gut in meine jetzige Lebensphase: Ich bin jetzt 51, meine beiden Kinder sind 16 und 14. Die OPS ist sehr gut aufgestellt, dank der beeindruckenden Arbeit von Irène Bachmann: Sie hat die OPS geformt, zu einem wichtigen nationalen Dachverband gemacht und viel Pionierarbeit geleistet. Sie musste sich in verschiedenen Gremien sicher noch mit Vorurteilen gegenüber Frauen und Pflegenden auseinandersetzen. Dass ich eine Frau bin, ist heute kaum mehr ein Thema. Eher wird es noch als seltsam empfunden, dass Pflegendе forschen – und das in der Pflege. An der ersten Sitzung der SOHC-Beteiligten wurde die OPS begeistert begrüsst, da damit ein wichtiger Schritt in Richtung einer «Cancer Community» gemacht wird. Das wäre vor 30 Jahren vielleicht noch nicht möglich gewesen.

### ? Wann in deiner Karriere kamst du erstmals in Berührung mit Onkologiepflege?

Ich arbeitete zu Beginn meiner Laufbahn in der Inneren Medizin. Während meines Studiums der Pflegewissenschaften machte ich meine Masterarbeit in der Onkologie: Ich untersuchte, wie Ärztinnen, Ärzte und Pflegendе mit den Patientinnen und Patienten in ambulanten onkologischen Abteilungen interagieren. Darauf wurde ich im Brust- und Tumorzentrum im Inselspital angestellt, um die Rolle einer Breast Care Nurse zu entwickeln, und machte auch meine Doktorarbeit zu diesem Thema. Praktisch habe ich nie in der Onkologiepflege gearbeitet, ich habe aber Erfahrung in der Inneren Medizin und im Bereich HIV/Aids. Die Pflege dort ähnelt in vielerlei Hinsicht der Arbeit mit Personen, die an Krebs erkrankt sind.

### ? Spielt es für dein Amt eine Rolle, dass du keine Onkologiepflegende bist?

Das kann ich selbst nicht so gut beurteilen. Die Zusammenarbeit mit den Kolleginnen aus der Praxis gestaltet sich aus meiner Wahrnehmung sehr konstruktiv. Das ist auch in meinem Beruf so. Im Universitätsspital Lausanne (CHUV) habe ich auf der Abteilung der ambulanten Onkologie ein Büro und bin dort im regelmässigen Austausch mit Pflegeforscherinnen und Pflegenden. Mir ist immer sehr wichtig, genau hinzuhören, was meine Kolleginnen aus der Praxis sagen.

### ? Wie sieht dein Arbeitsalltag aus, wenn du nicht gerade mit dem Vorstand der OPS zusammensitzt?

Ich habe drei grosse Aufgaben: Die Leitung eines Instituts, was sehr viele Gespräche mit Mitarbeitenden, Partnern, der Direktion etc. sowie Entwicklungsarbeit mit sich bringt. Dann bin ich Professorin an der Universität Lausanne, halte Vorlesungen auf Masterniveau und betreue Studierende, die zu onkologischen Themen eine Master- oder Doktorarbeit schreiben. Das ist bereits eng verknüpft mit dem dritten Gebiet, der Forschung: Ich entwickle und leite Studien. An diesen sollen die Patient:innen zukünftig noch stärker direkt

beteiligt sein. Einen «normalen» Arbeitsalltag habe ich deshalb nicht, jeder Tag ist anders, oft mit vielen Terminen.

### ? Wohnst du in Lausanne?

Nein, in Fribourg. Mein Mann ist Professor in Bern, und so pendeln wir beide mit dem Zug zur Arbeit und die Kinder gehen in Fribourg zur Schule. Das Pendeln macht mir nichts aus: Am Morgen kann ich den Arbeitstag vorbereiten, am Abend von der Arbeit «runterfahren».

### ? Wachsen deine Kinder bilingue auf?

Sogar «trilingue», denn mit meinem Mann reden sie hochdeutsch, mit mir schweizerdeutsch und in Schule und Freizeit deutsch und französisch. Das ergibt manchmal ein herrliches Kauderwelsch!

### ? Wie verbringst du deine Freizeit?

Ich bin sehr gerne draussen, am liebsten am Wasser oder in den Bergen, zu Fuss oder mit dem Velo. Wenn ich einen Tag draussen unterwegs sein kann, ist das für mich wie eine Woche Ferien! Zum anderen liebe ich es, mit anderen Menschen zusammen zu sein, beim Kochen, Essen, Diskutieren ...

### ? Hast du einen Sehnsuchtsort?

Ich habe ein Jahr in Brasilien gelebt. Als ich dort ankam, fühlte es sich für mich an, als wäre ich endlich zu Hause. Das brasilianische Lebensgefühl liebe ich bis heute, die Freude an der Musik, an der Bewegung, die Spontaneität.

### ? Welche Zeitungen liest du? Und auf Papier oder online?

Die «Freiburger Nachrichten» haben wir wegen der Lokalnachrichten abonniert, die lese ich auf Papier. Ein «Spiegel» liegt immer neben meinem Bett. Und am Wochenende lesen wir die «Süddeutsche Zeitung», ebenfalls auf Papier. Diverse andere Zeitungen lese ich online.

### ? Hast du ein Lieblingsessen?

Raclette am Feuer. Damit bin ich aufgewachsen. Ich ging mit meinen Grosseltern wandern, und da hatte der Grossvater manchmal einen halben Raclettekäse im Rucksack, und die Kartoffeln dazu transportierte meine Grossmutter in einer Thermoskanne. In meinem Haus haben wir das Cheminée umbauen lassen, jetzt kann man bequem Raclette am Feuer zubereiten. Das zelebrieren wir nun mit unseren Kindern, und sie lieben es ebenfalls!

▼ Dr. med. Eva Ebnöther

Erstpublikation des Artikels 2021, Zeitschrift Onkologiepflege

**Zur Person:** Manuela Eicher hat ein Diplom in allgemeiner Krankenpflege der Lindenhof Schule in Bern, einen Bachelor und einen Master of Science in Pflege (BScN und MScN) und einen Doctor rerum medicinalium der Universität Witten / Herdecke in Deutschland. In Fribourg war sie als Dekanin für Angewandte Forschung und Entwicklung an der Haute Ecole de Santé (HEdS-FR) tätig. Im Juni 2016 wurde sie zur Professeure Associée des Universitätsinstituts für Lehre und Forschung in Versorgungswissenschaften (IUFRS) der Universität Lausanne ernannt. Am Departement d'Oncoologie des Universitätsspitals Lausanne (CHUV) leitet Manuela Eicher die Pflegeforschung. Sie ist zudem in verschiedenen internationalen und nationalen Institutionen vertreten (EONS, IPOS, MASSC, SIDIIIEF, akademische Fachgesellschaft Onkologiepflege des VFP, SAMW, SBK, SAKK, SVFM).



Prof. Dr. med.  
Stefan Aebi  
*Luzern*



Prof. Dr. med.  
Daniel Betticher  
*Fribourg*



Prof. Dr. med.  
Jörg Beyer  
*Bern*



Prof. Dr. med.  
Stephan Bodis  
*Aarau*



Prof. Dr. med.  
Markus Borner  
*Bern*



PD Dr. med.  
Richard Cathomas  
*Chur*



PD Dr. med. Alessandra  
Curioni-Fontecedro  
*Zürich*



Prof. Dr. med.  
Pierre-Yves Dietrich  
*Genève*



Prof. Dr. med.  
Christoph Driessen  
*St. Gallen*



Prof. Dr. med.  
Steffen Eychmüller  
*Bern*



Prof. Dr. med.  
Martin Fey  
*Bern*



Prof. Dr. med.  
Silke Gillissen  
*Bellinzona*



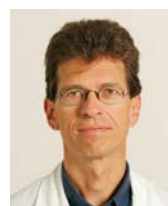
Prof. Dr. med. Matthias  
Guckenberger  
*Zürich*



Prof. Dr. med.  
Ulrich Güller  
*Thun*



Prof. Dr. med.  
Viola Heinzlmann  
*Basel*



Dr. med.  
Urs Hess  
*St. Gallen*



Prof. Dr. med.  
Viviane Hess  
*Basel*



Dr. med. Andreas F.  
Hottinger  
*Lausanne*



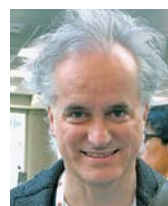
Prof. Dr. med.  
Dieter Köberle  
*Basel*



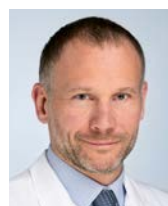
Prof. Dr. med.  
Wolfgang Korte  
*St. Gallen*



Prof. Dr. med.  
Markus Manz  
*Zürich*



Prof. Dr. med.  
Ulrich Mey  
*Chur*



Prof. Dr. med.  
Olivier Michielin  
*Lausanne*



Prof. Dr. med.  
Urban Novak  
*Bern*



Prof. Dr. med.  
Adrian Ochsenbein  
*Bern*



Prof. Dr. med.  
Bernhard Pestalozzi  
*Zürich*



PD Dr. med. Ulf  
Petrausch  
*Zürich*



Prof. Dr. med.  
Miklos Pless  
*Winterthur*



Prof. Dr. med.  
Oliver Riesterer  
*Aarau*



PD Dr. med. Dr. phil. nat.  
Sacha Rothschild  
*Basel*



Prof. Dr. med.  
Thomas Ruhstaller  
*St. Gallen*



Prof. Dr. med.  
Katrin Scheinermann  
*Aarau*



PD Dr. med.  
Florian Strasser  
*St. Gallen*



Prof. Dr. med.  
Gabriela Studer  
*Luzern*



Prof. Dr. med.  
Roger Stupp  
*Chicago*



PD Dr. med.  
Arnoud Templeton  
*Basel*



PD Dr. med. Alex-  
andre Theocharides  
*Zürich*



KD Dr. med.  
Stephanie von Orelli  
*Zürich*



Prof. Andreas Wicki,  
MD, PhD  
*Zürich*



Dr. med. Reinhard  
Zenhäusern  
*Brig*



Prof. Dr. med.  
Alfred Zippelius  
*Basel*



PD Dr. med. Gilbert  
Bernard Zulian  
*Genève*



Prof. Dr. med.  
Daniel R. Zwahlen  
*Winterthur*



## IMPRESSUM

### VERLAG UND HERAUSGEBER

Aerzteverlag **medinfo** AG  
Seestrasse 141 · 8703 Erlenbach  
Tel. 044 915 7080 · Fax: 044 915 7089  
www.medinfo-verlag.ch

### VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

### CHEFREDAKTION VERLAG:

Thomas H. Becker

### CHEFREDAKTOR «info@ONCO-SUISSE»:

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

### REDAKTION:

lic. phil. Regula Patscheider  
lic. phil. Christoph Sulser  
Freie Mitarbeiter: Dr. Ines Böhm  
Dr. Therese Schwender  
Dr. med. Susanne Schelosky (SMS)  
Dr. med. Peter Stiefelhagen (PS)

### WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

### KORREKTORAT

Pierre E. Droux

### LAYOUT

Nina Hug

### MARKETINGLEITUNG

Claudia Schurtenberger

### ANZEIGENLEITUNG

Brigitte Niederberger

### ANZEIGENREGIE

Karin Weilenmann

### MANUSKRIPTEINREICHUNG /

### AUTORENHINWEISE

Können bei der Redaktion oder im Internet angefordert werden.  
Aerzteverlag **medinfo** AG,  
Seestr. 141 · 8703 Erlenbach  
info@medinfo-verlag.ch  
www.medinfo-verlag.ch

### COPYRIGHT

Aerzteverlag **medinfo** AG Erlenbach.  
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck,  
Kopien von Beiträgen und Abbildungen,  
auch auszugsweise, nur mit schriftlicher  
Genehmigung des Verlags.

### HINWEIS

Für Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion und des Verlags keine Garantie/Haftung übernommen werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt.

### ERSCHEINUNGSWEISE

«info@ONCO-SUISSE» erscheint 8x im Jahr, auch als Beilage von «der informierte arzt»  
Beilagen: Kongresszeitungen der  
«info@ONCO-SUISSE» zu ASH, ASCO, ESMO

### ABONNEMENT

Bestellung beim Verlag, beim Buch- und Zeitschriftenhandel. Bezugszeit: Das Abonnement gilt zunächst für ein Jahr. Es verlängert sich um jeweils ein Jahr, wenn die Kündigung nicht 8 Wochen vor Ablauf des Abonnements im Verlag vorliegt. Bei höherer Gewalt und Streik besteht kein Anspruch auf Ersatz.

### BEZUGSPREIS

Einzelheft Fr. 20.– inkl. Porto.  
Jahresbezugspreis Fr. 95.–,  
für Studenten Fr. 50.–

### GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT

Zürich

### DRUCK

Werner Druck & Medien AG  
Leimgrubenweg 9 · 4053 Basel

### ISSN

2813-0782

printed in  
switzerland

## Chefredaktor Editoren



Prof. Dr. med.  
Thomas Cerny



Prof. Dr. med.  
Roger von Moos



Prof. Dr. med.  
Daniel Aebersold



Prof. Dr. med.  
Jakob R. Passweg



Prof. Dr. med.  
Oliver Gautschi



Dr. Michael  
Röthlisberger



Dr. med.  
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.  
Christoph Renner



Prof. Dr. med.  
Beat Thürlimann



Prof. Dr. med.  
Wolfram Jochum

## ADVISORY BOARD

Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzern  
Prof. Dr. med. Daniel Betticher, Fribourg  
Prof. Dr. med. Jörg Beyer, Bern  
Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Aarau  
Prof. Dr. med. Markus Borner, Bern  
PD Dr. med. Richard Cathomas, Chur  
PD Dr. med. Alessandra Curioni-Fontecedro, Zürich  
Dr. med. Geoffrey Delmore, Frauenfeld  
Prof. Dr. med. Pierre-Yves Dietrich, Genève  
Prof. Dr. med. Christoph Driessen, St. Gallen  
Prof. Dr. med. Steffen Eychmüller, Bern  
Prof. em. Dr. med. Martin Fey, Bern  
Prof. Dr. med. Silke Gillessen, Bellinzona  
Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, Zürich  
Prof. Dr. med. Ulrich Güller, Thun  
Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann, Basel  
Dr. med. Urs Hess, St. Gallen  
Prof. Dr. med. Viviane Hess, Basel  
Dr. med. Andreas F. Hottinger, Lausanne  
Prof. Dr. med. Dieter Köberle, Basel  
Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, St. Gallen  
Prof. Dr. med. Markus Manz, Zürich

Prof. Dr. med. Ulrich Mey, Chur  
Prof. Dr. med. Olivier Michielin, Lausanne  
Prof. Dr. med. Urban Novak, Bern  
Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein, Bern  
Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi, Zürich  
PD Dr. med. Ulf Petrusch, Zürich  
Prof. Dr. med. Miklos Pless, Winterthur  
Prof. Dr. med. Oliver Riesterer, Aarau  
PD Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild, Basel  
Prof. Dr. med. Thomas Ruhstaller, St. Gallen  
Prof. Dr. med. Katrin Scheinermann, Aarau  
PD Dr. med. Florian Strasser, St. Gallen  
Prof. Dr. med. Gabriela Studer, Luzern  
Prof. Dr. med. Roger Stupp, Chicago  
PD Dr. med. Arnaud Templeton, Basel  
PD Dr. med. Alexandre Theodorides, Zürich  
KD Dr. med. Stephanie von Orelli, Zürich  
Prof. Dr. med. Andreas Wicki, Zürich  
Dr. med. Reinhard Zenhäusern, Brig  
Prof. Dr. med. Alfred Zippelius, Basel  
PD Dr. med. Gilbert Bernard Zulian, Genève  
Prof. Dr. med. Daniel R. Zwahlen, Winterthur

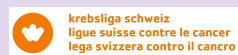
## MITHERAUSGEBER:



Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer.  
Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Miklos Pless**



Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer. Direktor: **Dr. Ulrich Wagner**



Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer  
Verantwortlich: **Stefanie de Borja**



Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer.  
Verantwortlich: **Dr. Peggy Janich**



Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse  
Präsidentin: **Prof. Dr. med. Katrin Scheinermann**



Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse  
Verantwortlich: **Prof. Manuela Eicher**



Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / Société Suisse d'Oncologie Médicale  
Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Arnaud Roth**



Scientific Association of Swiss Radiation Oncology  
President: **Prof. Dr. med. Jean Bourhis**



Schweizer Gesellschaft für Radio-Onkologie  
Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen**



Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie  
Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Michel A. Duchosal**



c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, 3001 Bern, info@oncureha.ch  
/ Co-Präsidenten: **Med. pract. Peter Lermen / PD Dr. Florian Strasser**



Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie. SGPO Geschäftsstelle: **Dr. phil. Sandra Sieber**



Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie  
Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Chantal Pauli**