

Dezember 2019

04

Erscheint vierteljährlich  
Jahrgang 39

**SCHWEIZER  
KREBSBULLETIN  
BULLETIN SUISSE  
DU CANCER**

Centre hospitalier du  
Valais romand (CHVR), Sion  
P. 328-333

**Schwerpunkt:  
Leukämie/Lymphome**



**Editorial**

- 279 Progress in hematologic malignancies: AML, CLL and Multiple Myeloma  
*M.G. Manz*

**Pressespiegel**

- 281-284 Cancer in the media

**Krebs-Politik beleuchtet**

- 286-290 Rückblick und Ausblick  
*F. Lenz*

**Nationale Strategie gegen Krebs**

- 292-293 Qualität: ein Schwerpunkt der NSK – 2019 ein Thema im Parlament  
*C. Gasser*

**Ein kontroverses Thema: Lungenkrebs-Screening**

- 294-297 Lungenkarzinom-Screening mit Niederdosis-Computertomographie: Zusammenbringen von Evidenz und Kontext - PRO  
*M. A. Puban, C. von Garnier, T. Frauenfelder*
- 298-299 Gemeinnützig gegen Lungenkrebs - PRO  
*J. Hurter*
- 300-303 Lung cancer screening - CONTRA  
*A. Valenti*

**Schwerpunktthema: Leukämie/Lymphome**

- 304-306 Diagnosis and Therapy of AML 2019  
*T. Pabst and U. Bacher*
- 307-310 Multiples Myelom  
*C. Driessen*
- 311-316 Update CLL 2019  
*T. Zenz*

**Spezialartikel**

- 318-319 Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumortherapie  
Online Angebot der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) und der Onkologiepflege Schweiz (OPS)  
*C. Rothermundt, M. Haefner, A. Margulies, E. Rieder, V. Zavadova*
- 320-325 Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumortherapie  
Evaluation eines multizentrischen Programms mit Schulung für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachpersonen zur Beratung von Patientinnen und Patienten 2012-2016  
*C. Rothermundt, I. Bachmann-Mettler, M. Haefner, A. Margulies, E. Rieder, M. Schmid*

**Swiss Cancer Center: Centre hospitalier du Valais romand (CHVR)**

- 328-333 L'oncologie au centre hospitalier du Valais romand  
*S. Anbisi*

**SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung**

- 335-336 Studie SAKK 39/16 (OptiPOM): Alternative Dosierung von Pomalidomid bei Patienten mit Multiplem Myelom
- 337 Young Oncology Academy 2020

**KFS Krebsforschung Schweiz**

- 338 Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen  
Dépôt des demandes de subsides et de bourses

**KLS Krebsliga Schweiz**

- 339 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz  
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

**SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe**

- 340-346 Summary of the THROMBOTECT trial – a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents  
*J. Greiner, M. Schrappe, A. Claviez, M. Zimmermann, W. Korte and A. Möricke for the THROMBOTECT Study Investigators*

**NICER National Institute for Epidemiology and Registration**

- 350-353 Survival improvements in Multiple Myeloma Patients in Switzerland  
*M. Andres, A. Feller, S. Robrmann, and the NICER Working Group*

**OPS Onkologiepflege Schweiz**

- 354-355 Onkologiepflege: Eine Spezialisierung, deren europaweite Anerkennung noch auf sich warten lässt.  
Weshalb und wie die European Oncology Nursing Society sich für die Anerkennung der Onkologiepflege als spezialisierte Pflege einsetzt  
*M. Eicher*
- 356 2019/2020: Bildungsangebote + Netzwerke – Formations continues

**Cooperative Groups**

- 358-360 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)  
*H. Roschitzki-Voser*
- 361-363 International Breast Cancer Study Group (IBCSG)  
*H. Roschitzki-Voser*

**Der seltene Fall**

- 365-369 Ischiasschmerzen bei Neurolymphomatose als Erstmanifestation eines primären Hodenlymphomes  
*D. Facchinelli, E. Ciliberti, E. Zucca, G. Stüssi*

**Autorenhinweise****Agenda****Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 1/2020: Pankreas- und hepatobiliäre Tumoren**

Eingabetermine 2020 → Nr. 1/2020: 13. Januar – Nr. 2/2020: 2. März – Nr. 3/2020: 13. Juli – Nr. 4/2020: 7. September  
Erscheinungsdaten 2020 → Nr. 1/2020: Ende März – Nr. 2/2020: 13. Mai – Nr. 3/2020: Ende September – Nr. 4/2020: 19. November

## Progress in hematologic malignancies: AML, CLL and Multiple Myeloma

Due to unproblematic tissue access and available preclinical model systems, physiology as well as pathophysiology of hematopoietic and lymphatic tissues can be studied relatively easy compared to other organs. Consequently, development in the sector of hemato-oncology has been in many aspects spearheading innovation in research and novel treatments. This initially held true for classical, DNA targeting chemotherapeutics, and more recently for therapeutically targeting intracellular signal transduction pathways with small molecules as well as for targeting cell surface expressed antigens via antibodies and their engineered derivatives and via engineered cellular therapy.

Although the ultimate aim of precision cancer therapeutics is to selectively eliminate cancer cells, this is currently rarely achieved. Targeting the Abelson tyrosine kinase in BCR-Abl mutated chronic myeloid leukemia with a relatively selective kinase inhibitor is one example of such a rare success. Similarly, selectively eliminating tumors via de-inhibition of private cancer-epitope specific T-cells, i.e. T-cells that target a specific cancer antigen not present in normal tissues, is another example. More frequently, current approaches achieve cancer cell tissue of origin specificity, i.e. the cancer cell and the respective tissue of origin are both target of therapy. A prerequisite for success of such an approach is that the respective tissue of origin is dispensable for survival of the whole organism. Examples of survival-compatible whole tissue-of-origin elimination are prostate tissue, breast tissue and endocrine organs (which can be substituted by replacement therapy). Also, with respect to the blood and the immune system, mature cells as both T- and B-cells (as well as their offspring plasma cells) are temporarily dispensable. Upon elimination, they will re-grow from hematopoietic stem and progenitor cells. However, elimination of hematopoietic stem cells would not be compatible with survival without subsequent hematopoietic stem cell transplantation.

In this issue of the *Bulletin* we focus on two paradigmatic mature B-cell malignancies, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma, as well as on a paradigmatic hematopoietic stem cell disease, i.e. acute myeloid leukemia: Zenz and Driessen summarize the breathtakingly rapid changing therapeutic landscape in chronic lymphocytic leukemia and plasma cell neoplasia, which both profit enormously from a lineage-selective but not cancer cell selective therapeutic approach; Pabst and Bacher describe the thus far slower, but still encouraging progress in acute myeloid leukemia, where lineage-selective targeting is not yet a valid option for most patients.

I am confident that you, the reader, will enjoy the concise up-to-date contributions. Also, we should take given progress as stimulation to further advance the field by including patients whenever possible into innovative clinical trials.

Prof. Dr. med. Markus G. Manz  
Klinikdirektor, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie USZ  
Leiter Leukämie-, Lymphom-, Myelom-Zentrum CCCZ  
Universitätsspital und Universität Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
markus.manz@usz.ch

**REDAKTION**

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Sabina Briner  
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona  
Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, Email: sabina.briner@sakk.ch

**SAKK**

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer  
Verantwortlich: Flurina Hoffmann, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern  
Tel. 031 508 41 80, Fax 031 508 41 42, Email: flurina.hoffmann@sakk.ch

**NICER**

Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Épidémiologie et l'Enregistrement du Cancer  
Direktor: Dr. Ulrich Wagner, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)  
c/o Universität Zürich, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, Email: contact@nicer.org

**SPOG**

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse  
Präsident: Prof. Dr. Roland Ammann, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Freiburgstrasse 4, 3010 Bern  
Tel. 031 632 21 11, Fax 031 632 95 07, Email: roland.ammann@insel.ch

**KLS**

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer  
Verantwortlich: Flavia Nicolai, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern  
Tel. 031 389 94 13, Fax 031 389 91 62, Email: flavia.nicolai@krebssliga.ch

**KFS**

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer  
Verantwortlich: Dr. Ori Schipper, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern  
Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: ori.schipper@krebssforschung.ch

**ISREC**

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung  
Responsible at interim: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Bâtiment SV, Station 19, 1015 Lausanne  
Tel. 021 693 06 57, Fax 021 693 06 60, Email: dh@epfl.ch

**SASRO**

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology  
Responsible: Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen, Radio-Onkologie, Kantonsspital Graubünden, Loëstrasse 170, 7000 Chur  
Tel. 081 256 64 95, Fax 081 256 66 86, Email: daniel.zwahlen@ksgr.ch

**OPS**

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse  
Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen  
Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, Email: info@onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch

**SGPO**

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie  
Sekretariat SGPO, c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern  
Tel. 031 389 91 30, Fax 031 389 91 60, Email: kontakt@psycho-onkologie.ch

**SGMO**

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / Société Suisse d'Oncologie Médicale  
Verantwortlich: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich  
Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, Email: sgmo@promedicus.ch

**SGPath**

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie  
Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murtenstrasse 31, 3010 Bern  
Tel. 031 632 32 47, Email: rupert.langer@pathology.unibe.ch

**Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:**

AbbVie AG  
Amgen Switzerland AG  
Astellas Pharma AG  
AstraZeneca AG  
Bayer (Schweiz) AG  
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH  
Bristol-Myers Squibb SA  
Celgene GmbH  
Daiichi Sankyo (Schweiz) AG  
Eli Lilly (Suisse) SA

Genomic Health Intl Sàrl  
Gilead Sciences Switzerland Sàrl  
Incyte Inc.  
IPSEN Pharma GmbH  
Janssen-Cilag AG  
Merck (Schweiz) AG  
MSD Merck-Sharp&Dhome-Chibert AG  
Novartis Pharma (Schweiz) AG  
Pfizer AG  
PharmaMar S.A.

Pierre Fabre Pharma AG  
Roche Pharma (Schweiz) AG  
Sandoz Pharmaceuticals AG  
Servier (Suisse) S.A.  
Takeda Pharma AG  
TESARO Bio GmbH  
Teva Pharma AG  
Vifor AG

## Kampf ums Personal verschärft sich – Mittlerweile stammt die Hälfte der Pflegefachpersonen aus dem Ausland

*Zahlreiche Spitäler, Spitex-Dienste sowie Pflege- und Altersheime in der Schweiz suchen verzweifelt Pflegefachpersonen.*

Im ersten Quartal des laufenden Jahres haben sie fast 5500 entsprechende Stellen ausgeschrieben. Das sind so viele wie in keinem anderen Berufszweig, wie aus Angaben der Internetplattform «Jobradar» hervorgeht. Angesichts der alternden Bevölkerung wird der Bedarf an Pflegefachfrauen und -männern in den nächsten Jahren kaum abnehmen – im Gegenteil. Die Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektoren kommt in einem Bericht zum Schluss, dass die Schweiz jedes Jahr mehr als 6000 zusätzliche Pflegefachpersonen brauche.

Das Problem: Die Schweiz bildet nicht einmal die Hälfte davon selbst aus. Rund 2900 Frauen und Männer machten im letzten Jahr gemäss Bundesamt für Statistik einen Abschluss bei einer Höheren Fachschule oder einer Fachhochschule. Den Rest rekrutierten Schweizer Spitäler, Spitex-Dienste sowie Pflege- und Altersheime im Ausland. Der Rest, das sind mittlerweile fünfzig Prozent des hier tätigen Pflegefachpersonals. «Wir haben einen Notstand», sagt Yvonne Ribi, Geschäftsführerin des Schweizer Berufsverbandes der Pflegefachfrauen und -männer. «Wird dieser Notstand nicht behoben, steht die Sicherheit der Patientinnen und Patienten auf dem Spiel.»

Jetzt zeigt sich erstmals, wie viele ausländische Pflegefachpersonen in den letzten zehn Jahren in die Schweiz eingewandert sind – und aus welchen Ländern sie stammen. So hat die Schweiz zwischen 2009 und 2018 Abschlüsse von mehr als 21000 Ausländerinnen und Ausländern in diesem Bereich anerkannt. Das ergibt eine Spezialauswertung des Schweizerischen Roten Kreuzes. Dieses ist für die Anerkennung zuständig. Von den 21000 kamen rund 8000 aus Frankreich, 5000 aus Deutschland, 2000 aus Italien und 1300 aus Portugal. Daneben stammten mehrere Hundert aus Indien, den Philippinen, Polen, Rumänien oder Bulgarien – und Einzelne aus China, Kongo, dem Sudan, Algerien oder Venezuela. «Die gesamte Zahl der ausländischen Pflegefachpersonen in der Schweiz ist sicher noch höher als die Zahl der anerkannten Abschlüsse», sagt Marc Bieri vom Schweizerischen Roten Kreuz. Mancherorts sei eine Anstellung nämlich auch ohne Anerkennung möglich.

Allerdings: Der Kampf um ausländische Fachkräfte verschärft sich. Nicht nur in der Schweiz herrscht nämlich Mangel an Pflegepersonal,

sondern in fast allen europäischen Ländern. «Die Schweiz profitiert von einem Domino-Effekt, der sich über mehrere Staaten erstreckt», sagt Roswitha Koch, Leiterin Pflegeentwicklung beim Berufsverband der Pflegefachfrauen und -männer. Das heisst beispielsweise: Wenn die Schweiz in Deutschland rekrutiert, rekrutiert Deutschland in Tschechien und Tschechien in Bulgarien. Roswitha Koch erklärt: «Das alles hat zur Folge, dass heute in den Ländern mit den grössten Gesundheitsproblemen am wenigsten Pflegepersonal zur Verfügung steht.»

Wie weit das gehen kann, zeigt das Beispiel Deutschland. Hier hilft mittlerweile der Staat den Spitälern, Pflegediensten und Heimen bei der Rekrutierung von ausländischen Pflegepersonen. Die Bundesagentur für Arbeit sucht auf der halben Welt nach entsprechendem Personal, unter anderem in Serbien, Bosnien, Tunesien, den Philippinen oder Vietnam. Die eigentlichen Bewerbungsgespräche finden dann per Skype oder sogar vor Ort statt, im Anschluss daran lernen die ausgewählten Personen in ihren Heimatländern sechs Monate lang Deutsch. Erst dann treten sie ihre Stellen in Deutschland an.

So weit soll es in der Schweiz nicht kommen, finden die Initianten der Pflege-Initiative. Diese verlangt, dass Bund und Kantone Massnahmen treffen, damit in der Schweiz künftig genügend Pflegefachpersonen ausgebildet werden und damit diese in Zukunft unter besseren Bedingungen arbeiten können. Der Bundesrat lehnt die Initiative allerdings ab.

In der Zwischenzeit hat die Gesundheitskommission des Nationalrats einen Gegenentwurf zur Initiative vorgelegt. Dieser sieht unter anderem vor, dass der Bund 500 Millionen Franken für zusätzliche Ausbildungen im Pflegebereich zahlt. Der Entwurf befindet sich zurzeit in der Vernehmlassung und wird womöglich Ende Jahr im Nationalrat behandelt.

Politisch ist der Gegenentwurf nicht chancenlos. «Er ist eine gute Grundlage mit vielen guten Elementen», sagt SP-Nationalrätin Barbara Gysi, die selbst im Initiativkomitee der Pflege-Initiative sitzt. «Einiges muss allerdings auch nachgebessert werden, etwa im Bereich der Gesamtarbeitsverträge und der Betreuungsverhältnisse.» Und FDP-Ständerat Josef Dittli, der auch den Krankenversicherungsverband Curafutura präsidiert, erklärt: «Ich stehe grundsätzlich hinter dem Gegenentwurf. Es ist angebracht, dass wir die Rahmenbedingungen für das Pflegepersonal verbessern.»

Die SVP dagegen lehnt den Gegenentwurf entschieden ab. «Er zieht enorm hohe Folgekosten nach sich, die negative Auswirkungen auf die Prämien haben», sagt Heinz Brand, SVP-Nationalrat und Präsident des Krankenversicherungsverbands Santésuisse.

## Schlechte Noten für die Spitalchefs

*In vielen grossen Schweizer Spitälern ist das Personal unzufrieden mit der Führung. Besonders gross ist der Unmut im Universitätsspital Zürich. Dieses ergreift jetzt erste Massnahmen.*

Spitäler sind längst keine sozialen Einrichtungen mehr, wo kranke und verunfallte Menschen geheilt werden und am Schluss der Staat oder eine Stiftung die angefallenen Kosten deckt. Spitäler sind heute Unternehmen. Sie nehmen Kranke nicht einfach nur auf, sondern akquirieren sie. Sie messen ihren Erfolg an der Höhe des Ebitda – und eine hohe Gewinnmarge erzielt, wer seine Operationsäle und Betten voll auslastet.

Die Ökonomisierung des Gesundheitswesens hat schon vor langem begonnen, doch seit der Einführung der Fallpauschalen im Jahr 2012 legen die Spitaldirektoren den Fokus noch stärker auf die finanziellen Kennzahlen. Derzeit akzentuiert sich die Situation zusätzlich, weil die Spitalaufenthalte insgesamt rückläufig sind. Das verschärft den Wettbewerb zwischen den Spitälern um Patientinnen und Patienten weiter.

Die Angestellten bekommen das zu spüren. Sie müssen flexibel sein: für Umstrukturierungen, neue Arbeitsorte, unplanmässige Einsätze. In der Regel sind sie dazu auch bereit. Denn Menschen, die im Gesundheitswesen arbeiten, haben ein hohes Berufsethos und sind motiviert. Allerdings nur, wenn sie den Sinn einer Sache verstehen und die Arbeitsbedingungen grundsätzlich stimmen.

### Schlechte Kommunikation

Und da hapert es in vielen Spitälern, wie das Branchenportal Medinside kürzlich berichtete. Es hat analysiert, wie Angestellte von grossen Schweizer Spitälern auf der Bewertungsplattform Kununu ihre Arbeitgeber beurteilen. Über alles resultierte ein «mittelmässig». Durchwegs gelobt werden die interessante Arbeit und der Zusammenhalt im Team. Hingegen sind die Leute sehr oft unzufrieden mit der internen Kommunikation und mit dem Verhalten ihrer Vorgesetzten. Die schlechteste Note erhielten die Chefs im Unispital Zürich: 2,38 von 5 möglichen Sternen. Von «Führungsmängeln» ist die Rede und von «kleinen Königreichen». Gemeint sind damit einzelne Kliniken mit Direktoren, die im alten Machostil führen. «Götter in Weiss», wie sie früher normal waren, aber heute nicht mehr goutiert werden. Mit einer Weiterempfehlungsrate von 41 Prozent rangiert das Unispital am Schluss von elf analysierten Betrieben.

Zur Zeit der Auswertung befanden sich auf der Bewertungsplattform 208 Kommentare von Mitarbeitenden des Zürcher Unispitals. Das ist zwar nur ein Bruchteil der über 8000 Angestellten, doch die Resultate decken sich mit den

NZZ am Sonntag, 30. Juni 2019

Erfahrungen, welche die Gewerkschaft VPOD mit dem Unispital macht. Nach dem Bericht von Medinside doppelte der VPOD mit einem Communiqué nach. Das Stundenregister sei lang, schreibt er und zählt auf: zu wenig Personal, Überforderung bis zum Kollaps ganzer Abteilungen mit Burn-outs, keine Wertschätzung, keine Lohnerhöhungen, unfaire Ferienregelung. «Management und Direktion fällen laufend Entscheide, ohne die Betroffenen einzubeziehen», kritisiert der VPOD und konstatiert in klassenkämpferischer Manier: «Der Frust und die Wut der Angestellten, die sich einzig als Werkzeug zur Renditeerwirtschaftung sehen, ist entsprechend gross.»

Laut Gewerkschaftssekretär Roland Brunner führt der VPOD momentan eine eigene Umfrage in allen Spitälern des Kantons durch. Der bisherige Rücklauf zeige, dass das Unispital punkto Mitarbeiterbehandlung sehr schlecht abschneide. Die ständigen Veränderungsprozesse seien belastend. «Das Management will kein Personal, das ihm dreinredet. Es will Entscheide treffen, und die Leute sollen einfach funktionieren», beschreibt Brunner die Führungskultur im Unispital. Mit dem geplanten Umzug von Hunderten von Angestellten nach Stettbach sowie in den Circle am Flughafen werde die Situation noch schlimmer...

Tages Anzeiger, 10. Juli 2019

## Demografische Bombe Pflegefinanzierung

*Die Alterung der Bevölkerung hat auch enorme Auswirkungen auf die Pflege. Die Finanzierung der Pflege sowie die Solidarität zwischen den Generationen werden zu grossen Herausforderungen.*

Alle Welt diskutiert über die Renten. Über die Schieflage der AHV, der ersten Säule unseres Vorsorgesystems. Über den seltsamen Reformvorschlag der Sozialpartner für die zweite Säule, das BVG. Aber über die eigentliche demografische Bombe, die Pflegefinanzierung, wird gar nicht gesprochen.

Die viel zitierte Babyboomer-Generation geht in den kommenden Jahren in den wohl verdienten Ruhestand. Konkret bedeutet dies, dass schon 2040 nur noch zwei Erwerbstätige einem Altersrentner gegenüberstehen. Heute sind es noch etwa drei Erwerbstätige. Für ein umlagefinanziertes Rentensystem wie die AHV ist dies eine gewaltige Herausforderung. Die eigentliche demografische Bombe ist dabei aber gar nicht die AHV. Denn während bei der AHV alle Eckdaten und Stellhebel gut dokumentiert sind, stellen sich im Hinblick auf die Finanzierung und Organisation der Langzeitpflege erhebliche Fragezeichen.

### Fehlende Grundlagen

So überrascht beispielsweise, dass in der Schweiz gar keine statistischen Informationen zu Pflegewahrscheinlichkeiten sowie Pflegedauer und -intensitäten vorliegen. Während andere Länder wie Deutschland oder Japan schon in den 1990er Jahren eigene Sozialversicherungen eigens für das Thema Pflege etabliert haben, führt das Thema Pflegefinanzierung in der Schweiz seit jeher ein Schattendasein.

Irgendwo verortet im Finanzierungsmix aus öffentlichen Mitteln von Kantonen und Gemeinden, Beiträgen der Krankenversicherungen und weiterer Sozialversicherungen sowie privater Kostenbeteiligungen. Was inzwischen zu einem völlig verzettelten und intransparenten Umverteilungssystem geführt hat. Kaum jemand hat einen Überblick, wer was bezahlt und was die Auswirkungen auf die soziale Wohlfahrt, die Umverteilung zwischen Arm und Reich, Jung und Alt usw. sind. Hinzu kommen absurde Anreizwirkungen, wenn beispielsweise weniger gut situierte Menschen ins Pflegeheim gedrängt werden, da dies aus Sicht der Kostenträger günstiger ist.

Die Pflegefinanzierung war bereits 2011 Gegenstand einer grossen Reform. Allerdings zeichnen sich heute viele Probleme in der Umsetzung dieser neuen Pflegefinanzierung ab, welche Kantone und Gemeinden an die Leistungsgrenze führen. Hintergrund ist, dass Kantone und Gemeinden den Löwenanteil der steigenden Kosten zu tragen haben. Bei einem gegebenen Steuervolumen zeichnet sich damit eine Verdrängung anderer kantonaler Leistungen (beispielsweise Bildung und Infrastruktur) zugunsten von Pflegeleistungen ab, was einen politischen Diskussionsbedarf andeutet.

Hinzu kommt, dass der Eigenanteil der Pflegebedürftigen an der Finanzierung mit über 30% im internationalen Vergleich ungewöhnlich hoch ist. So wird auch ein beachtliches Vermögen bei Eintritt einer Pflegebedürftigkeit in sehr kurzer Zeit aufgezehrt, was regelmässig in entsprechenden Medienberichten problematisiert wird.

Und der Blick nach vorne verheisst nichts Gutes. Denn aufgrund des rapiden Anstiegs der Anzahl der über 80-Jährigen, der medizinisch-technologischen Entwicklungen sowie der steigenden Dominanz von Multimorbidität (Gleichzeitiges Auftreten mehrerer Krankheiten) werden die Ausgaben für die Langzeitpflege in den kommenden Jahrzehnten in der Schweiz deutlich ansteigen. Aktuelle Expertenschätzungen gehen davon aus, dass die Langzeitpflegekosten 2050 rund 4,8% des Bruttoinlandprodukts betragen werden, was eine Verdoppelung der Kosten von heute 15,6 auf dann 31,3 Mrd. Fr. pro Jahr bedeutet. Auch hier fehlen uns aber an vielen Stellen wichtige statistische Grundlagen, etwa Studien zur Identifikation der Risikotreiber für Pflegewahrscheinlichkeiten und -kosten.

Die Diskussion zu den Langzeitpflegekosten darf sich dabei aber nicht auf die reine Finanzierungsseite beschränken, sondern muss auch die organisatorische Seite und damit Kostenentstehung beleuchten. So geht der Bundesrat in seiner Stellungnahme zur Langzeitpflege von 2016 davon aus, dass für die Pflege von betagten Menschen in der Schweiz alleine bis 2020 rund 17 000 neue Vollzeitstellen geschaffen werden müssen; zudem müssen etwa 60 000 Gesundheitsfachleute wegen Pensionierungen ersetzt werden.

### Neue Finanzquellen suchen

Damit gibt es neben der Finanzierungsfrage durchaus Fragezeichen, wie die Pflege überhaupt organisatorisch bewältigt werden soll. All diese Fakten unterstreichen den erheblichen demografischen Zündstoff, den das Thema Langzeitpflege für die Schweiz aufweist.

Eine mögliche Reaktion auf die Problematik steigender Pflegekosten könnte darin bestehen, neue Finanzierungsquellen zu suchen und zu nutzen. Analog zu Nachbarländern wie Deutschland könnte sich die Alterspflege zu einem grossen Markt für Zusatzversicherungen entwickeln. In einem solchen Szenario könnte sich der Anteil der über Sozialversicherungselemente finanzierten Kosten tendenziell reduzieren und der Anteil privat zu tragender oder über privatwirtschaftliche Versicherungslösungen finanzierten Kosten tendenziell erhöhen.

### Kein Aufschub

Die Risiken einer derartigen Entwicklung dürfen nicht übersehen werden. Aus sozialpolitischer Sicht kann es durchaus problematisch sein, wenn gut situierte Menschen etwa das Pflegerisiko durch Zusatzversicherungen an einen Versicherer transferieren, während weniger gut situierte dies nicht können und damit Ergänzungsleistungen beziehen müssen.

So kann der demografische Wandel, der für viele Menschen ein längeres Leben bei guter Gesundheit ermöglicht, prekäre Konsequenzen haben und vielleicht sogar zu mehr Ungleichheit führen. Die Politik ist heute, nicht erst 2030, gefordert, Konzepte zu erarbeiten, wie dieser Problematik begegnet werden kann. Dazu gehört auch eine offene Debatte zu den Grenzen der Solidarität. Was soll in Zukunft vom Staat und was privatwirtschaftlich organisiert werden?

Gerade im Bereich der Gesundheitskosten zeigt sich sehr deutlich, dass die Solidarität derart enorme Ausmasse annehmen kann, dass breite Teile der Bevölkerung die damit verbundenen institutionellen Strukturen hinterfragen (Stichwort Einheitskasse). Staatliche wie privatwirtschaftliche Lösungen müssen gegeneinander abgewogen und ein volkswirtschaftlich effizientes Zusammenspiel entwickelt werden.

Finanz und Wirtschaft, 31. Juli 2019

## Gesundheitsdirektoren drohen mit Referendum

*Die Kantone wollen die grosse Gesundheitsreform bekämpfen, wenn die Pflege nicht Teil davon wird.*

Es geht um den grössten Umbau der Schweizer Gesundheitspolitik seit der Einführung des Krankenkassenobligatoriums in den 1990er Jahren: Kantone und Krankenkassen sollen sich künftig die Rechnung aufteilen und zwar sowohl für grössere Operationen im Spital als auch für Behandlungen bei frei praktizierenden Ärzten. Bis anhin übernehmen die Kantone mindestens 55 Prozent der Kosten bei stationären Eingriffen, im ambulanten Bereich hingegen sind die Kassen alleinige Finanzierer. Dieses historisch gewachsene Konstrukt birgt Ungerechtigkeiten und Fehlanreize. Deshalb ist unbestritten: Die einheitliche Finanzierung ambulant und stationär (Efas) muss kommen. Doch es gibt da einen grossen Stolperstein.

Nach jahrelangem Werkeln hat die gesundheitspolitische Kommission (SGK) des Nationalrats vor einigen Monaten ihr Efas-Modell vorgelegt – und damit die Kantone vor den Kopf gestossen. Denn die Gesundheitsdirektoren haben klargemacht, dass sie die Reform nur unterstützen, wenn auch die Pflege Teil davon ist. Dieser Bereich wächst aufgrund der Alterung der Bevölkerung und der Zunahme komplexer Pflegefälle schneller als alle anderen Sektoren des Gesundheitswesens. Und das Kostenwachstum geht vorwiegend zulasten der Kantone, denn die Krankenversicherer zahlen pro pflegebedürftige Person einen seit Jahren unveränderten Frankenbeitrag.

Deshalb wären die Kassen die grossen Verlierer, wenn die Pflege Teil der Reform würde. Die nationalrätlichen Gesundheitspolitiker hatten ein offenes Ohr für diese Befürchtung, nicht jedoch für die Anliegen der Kantone. «Wir wurden von der Kommission übergangen», beklagte sich Heidi Hanselmann am Donnerstag. Die St. Galler SP-Frau ist Präsidentin der Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) – und diese geht nun zur Gegenoffensive über. Der Zeitpunkt ist kein Zufall: Noch im August soll sich der Bundesrat dazu äussern, was er von den Efas-Plänen der Kommission hält. Die GDK hofft, dass sich die Landesregierung dafür ausspricht, die Pflege einzubeziehen.

Kritiker eines solchen Schrittes monieren, die Reform würde dadurch überladen. Zudem sei nicht klar, welche finanziellen Konsequenzen der Einbezug der Pflege habe. Hier hat die GDK nun Klarheit geschaffen. Eine von ihr in Auftrag gegebene Studie zeigt, dass Efas inklusive Pflege quasi Opfersymmetrie herstellen würde: Bis zum Jahr 2030 müssten sowohl Kantone wie auch Krankenkassen mit Kostensteigerungen

von jeweils 42 Prozent rechnen. Kommt Efas ohne Pflege, müssten die Versicherer «nur» 40 Prozent drauflegen, die Kantone hingegen 49 Prozent.

Der Widerstand der Krankenkassenlobby gegen die GDK-Lösung ist deshalb programmiert. Es geht dabei auch um sozialpolitische Fragen: Ein besonders hohes Wachstum der (Kopf-)Prämien belastet vor allem den Mittelstand, der keine Prämienverbilligungen erhält, während eine stärkere Steuerfinanzierung vor allem zulasten der Grossverdiener ginge. Doch Heidi Hanselmann widerspricht der These, dass Efas inklusive Pflege die Prämienzahler übermässig benachteiligt. Denn eine einheitliche Finanzierung, die alle Bereiche umfasse, bringe Sparmöglichkeiten mit sich. So gäbe es keine Hindernisse mehr für die günstigere und qualitativ bessere integrierte Versorgung ohne Doppelspurigkeiten – dass etwa ein älterer Patient enger betreut wird von einer Hüftoperation über die Rehabilitation bis zur Langzeitpflege daheim oder im Pflegeheim. «Solche Einsparungen kommen sowohl der Prämien- wie auch der Steuerzahlerin zugute», betont Hanselmann.

Aus Sicht der GDK ebenfalls ein schlagendes Argument ist, dass auf die Kantone bei Efas deutlich höhere Ausgaben zukämen als beim Status quo. Dieser wäre für die Krankenkassen nachteilig. Das hat vor allem damit zu tun, dass immer mehr Operationen ohne Spitalübernachtung durchgeführt werden. Dafür leisten die Kantone bis anhin keine Beiträge, künftig müssten sie je nach Ausgestaltung der Reform rund ein Viertel bezahlen – wie für sämtliche Behandlungen, ob im Spital oder in der Praxis. «Wir tragen einen substantziellen Beitrag zu dieser Reform bei», sagt deshalb der Basler Gesundheitsdirektor Lukas Engelberger...

**Neue Zürcher Zeitung, 9. August 2019**

## Bei Krebsmitteln wachsen Kosten dramatisch

*Seit 2013 kletterten die Ausgaben um 61 Prozent. Erstmals übersteigen sie in diesem Jahr die Marke von einer Milliarde.*

Teure Krebsbehandlungen sorgen für Schlagzeilen: Kymriah von Novartis kostet 370 000 Franken. Die brandneue Zelltherapie heilt gewisse Arten von Leukämie. Aber auch bereits gebräuchlichere Krebsmedikamente schlagen pro Patient und Jahr mit rund 150 000 Franken zu Buche. Krankenkassen stehen unter Druck.

Und seit zwei Wochen ist der Druck noch höher geworden: Denn Thomas Cerny, Vorstandsmit-

glied der Krebsliga, drohte, jene Kassen öffentlich an den Pranger zu stellen, die sich weigern, gewisse neue Krebsbehandlungen zu vergüten. Dabei geht es um Medikamente, die noch nicht im Pflichtkatalog der Grundversicherung sind, je nach Fall aber bereits von den Versicherungen vergütet werden.

Nun setzt der Krankenkassenverband Santésuisse zum Gegenangriff an. Krankenkassen seien bei Krebsbehandlungen nicht knausrig, sagt Santésuisse-Direktorin Verena Nold. Als Beweis legt der Verband erstmals die Kosten offen, welche die Grundversicherungen in den letzten fünf Jahren für Krebsmedikamente vergütet haben. Die Zahlen zeigen einen explosionsartigen Anstieg: Zwischen 2013 und 2018 sind die Kosten für Krebsmedikamente von 580 Millionen auf 940 Millionen Franken angestiegen. Das entspricht einer Zunahme von 61 Prozent innerhalb von fünf Jahren. Dieses Jahr werden die Ausgaben für Krebsmedikamente laut Santésuisse erstmals die Marke von einer Milliarde übersteigen. Dabei ist die Zahl der Versicherten seit 2013 um nur 5,1 Prozent gewachsen. Trotz gestiegenen Kosten bezahlten «Krankenkassen alle Behandlungen und Medikamente, die medizinisch notwendig und sinnvoll sind», sagt Nold.

## Vertrauensärzte: Umstrittene Entscheide über Leben und Tod

Eine grosse Herausforderung sehen die Krankenkassen hingegen in ebenjenen Behandlungen, die Cerny mit seinem Pranger im Visier hatte: Die teuren Medikamente, die zwar zugelassen, aber noch nicht kassenpflichtig sind, weil die Wirkung und die Wirtschaftlichkeit vom Bundesamt für Gesundheit noch nicht überprüft wurde. Man nennt diese Anwendung Off-Label-Use. Die Zahl dieser Fälle hat sich innert fünf Jahren mehr als verdoppelt. Die Problematik: Die Pharmakonzerne wecken bei neuen Wirkstoffen mit PR-Kampagnen grosse Hoffnungen, bevor die Wirksamkeit geklärt ist. Das erzeugt Druck. Patienten und Ärzte fordern eine vorzeitige Anwendung. «Immer öfter müssen die Grundversicherten für Medikamente aufkommen, deren Wirkung und Zweckmässigkeit noch nicht abschliessend erwiesen sind», sagt die Santésuisse-Direktorin. Der Extremfall verdeutlicht das Dilemma: Wenn Krankenkassen jedes Medikament vergüten müssten, bei dem die kleinste Wahrscheinlichkeit auf Heilung besteht, stiegen die Gesundheitskosten in astronomische Höhen. Nold warnt: «Wenn Krankenkassen unter dem Druck eines öffentlichen Prangers unzuweckmässige Behandlungen bezahlen müssen, ist das gefährlich. Wir würden die Kontrolle der Kosten im solidarisch finanzierten Gesundheitswesen verlieren.»

Bei der Krebsliga will nun plötzlich niemand mehr etwas von einem Pranger wissen. Die Forderung eines Prangers von Vorstandsmit-

glied Cerny hatte intern offenbar viel Staub aufgewirbelt. Cerny sagt jetzt: «Ein Pranger für Krankenkassen, die neue teure Krebsmedikamente nicht zahlen wollen, steht nicht im Vordergrund. Es gebe «eine viel bessere» Lösung: «Man sollte den Entscheid, ob ein neues Medikament von der Krankenkasse vergütet wird, nicht den Vertrauensärzten der Krankenkassen allein überlassen.» Stattdessen müsse man «eine nationale Kommission schaffen», die «transparent und verbindlich» prüfe, ob beim einzelnen Patienten ein bestimmtes nicht gelistetes Medikament notwendig sei oder nicht. Das fordern auch andere unabhängige Experten. Santésuisse findet die Idee hingegen nicht gut. Auch die Politik tut sich schwer damit.

Das heutige System ist in der Tat fragwürdig: Es sieht vor, dass jede Krankenkasse Vertrauensärzte beschäftigt. Diese sind von Gesetzes wegen zwar unabhängig, bekommen den Lohn aber von der Versicherung.

Die Vertrauensärzte haben Krankenakten und die Biografien von einzelnen Versicherten auf dem Tisch. Anhand der Akten müssen sie fallweise abwägen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein bestimmtes Medikament dem Patienten nützt. Meist geht es aber gerade um Medikamente, bei welchen die Wirkung noch gar nicht belegt ist. Die Arbeit der Vertrauensärzte ist deshalb gezwungenermassen oft spekulativ. Dabei ist das Urteil der Versicherungsärzte nicht nur ein Entscheid über Kosten und Nutzen, sondern über Leben und Tod. Die Vertrauensärzte müssen den Spagat zwischen den Interessen ihres Arbeitgebers und dem Leben des Patienten machen. Eine neue nationale Kommission anstelle der Vertrauensärzte hätte dieses Problem nicht.

### «Krebsmedikamente sind deutlich zu teuer»

Doch der Kern des Problems der steigenden Kosten für Krebsmittel liegt bei der Pharmaindustrie. Das sagen nicht nur die Krankenkassen, sondern auch Cerny, der auch Präsident des Verbandes Krebsforschung Schweiz ist: «Viele Krebsmedikamente sind deutlich zu teuer.» Leider könne die Pharmaindustrie «den Preis eines Medikamentes praktisch nach Be-

lieben festsetzen, ohne offenzulegen, wie viel Geld sie in die Entwicklung gesteckt hat», so Cerny.

Eine grosse Studie belege, dass die Entwicklung eines Krebsmedikaments im Schnitt 600 Millionen Franken koste. «Es kann doch nicht sein, dass eine Pharmafirma an einem Medikament bei Ausgaben von einigen 100 Millionen Franken dann 100 Milliarden Franken verdient», sagt Cerny.

**Sonntagszeitung, 18. August 2019**

## Marketing-Ausgaben der Pharma gehen durch die Decke

*Bei Novartis übersteigen die Kosten für den Vertrieb den Aufwand für die Forschung.*

2,1 Millionen Dollar kostet eine einzige Behandlung mit der Gentherapie Zolgensma der Novartis-Tochter Avexis, die wegen der Manipulation von Testdaten in die Schlagzeilen geraten ist. Der US-Hersteller Biogen verlangt für sein Konkurrenzprodukt Spinraza in der Schweiz 600 000 Franken – nur für das erste Behandlungsjahr.

An den Generalversammlungen der Pharmakonzerne haben die Medikamentenpreise die Managerlöhne als Aufregerthema abgelöst. Darauf angesprochen, antwortete Novartis-Chef Vas Narasimhan beim diesjährigen Aktionärs-treffen, Novartis strebe Preise an, die vom Nutzen abhängen und die dem Konzern erlaubten, in die Forschung zu investieren.

### Marketingausgaben mit zweistelligen Wachstumsraten

Ein Blick in die Bilanz zeigt indes: Novartis gibt seit Jahren mehr Geld für Marketing und Vertrieb als für die Forschung aus. Die Forschungsausgaben belaufen sich auf rund 9 Milliarden Dollar, die Kosten für Marketing und Vertrieb haben längst die Marke von 12 Milliarden überstiegen. Für das vergangene Jahr weist Novartis

die Marketingkosten nicht einmal mehr gesondert aus. Binnen vier Jahren sind sie um fast 20 Prozent gestiegen, während die Forschungsausgaben stagnierten.

Bei Konkurrentin Roche liegen die Ausgaben für Werbung und Vertrieb zwar unter jenen für Forschung. Doch auch bei Roche haben die Ausgaben hierfür in den vergangenen fünf Jahren um fast 15 Prozent zugenommen.

Auch bei den Mitarbeiterzahlen liegt der Fokus auf dem Marketing und Vertrieb: Novartis beschäftigt in diesen Bereichen mehr als 51 000 Menschen, das sind gut 40 Prozent der Belegschaft. Bei Roche liegt der Anteil der Marketing-Angestellten bei 30 Prozent.

«Die Marketing- und Vertriebskosten der Pharmaindustrie sind unverhältnismässig hoch», kritisiert Guido Klaus, Leiter Ökonomie und Politik der Krankenkasse Helsana. «Diese hohen Ausgaben sind eine unmittelbare Folge der zu hohen Preise. Denn erst diese erlauben es der Branche, so viel Geld in den Vertrieb zu stecken.» Klaus wittert hier Einsparpotenzial. «Die Medikamentenpreise können substanziiell gesenkt werden, ohne die Forschung zu gefährden.»

Vertreter der Pharmabranche widersprechen: «Produkte verkaufen sich nicht von allein, das ist auch in der Pharmaindustrie so», sagt Lorenz Borer, der bei Novartis für Fragen der Produktzulassung und Preisfestsetzungen am Schweizer Markt verantwortlich ist. Ärzten und Apothekern müssten die Innovationen erklärt werden. Das könne auch neue Darreichungsformen betreffen, etwa wenn ein Medikament neu als Pille statt mit einer Spritze verabreicht wird.

«Die Anstrengungen im Marketing und Vertrieb sind insgesamt entscheidend, um unsere innovativen Medikamente den Patientinnen und Patienten verfügbar zu machen», erklärt auch Roche.

So dreht sich die Kostenschraube weiter: Je mehr die Firmen neue und immer komplexere Medikamente entwickeln, desto stärker investieren sie in den Aussendienst, damit sich die Neuerungen auch verkaufen...

**Sonntagszeitung, 18. August 2019**

## Rückblick und Ausblick

Am 1. Dezember endet die 50. Legislatur (2015-2019) des eidgenössischen Parlaments. Das Ende einer Legislatur bietet Gelegenheit, einen Blick zurück wie auch in die Zukunft zu werfen. Die letzten vier Jahre waren geprägt von der Frage nach den Kosten und Finanzierung im Gesundheitswesen. Aus krebspolitischer Sicht sind insbesondere die Verabschiedung des neuen Krebsregistrierungsgesetzes, die Stärkung von Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, die Bemühungen um bessere Vereinbarkeit von Angehörigenbetreuung und Erwerbstätigkeit sowie die Diskussionen um das neue Tabakproduktgesetz beachtenswert.

Bis im Juni 2019 hat die Bundesversammlung in dieser Legislatur 123 Bundesgesetze verabschiedet, etwas weniger als in den vorgängigen Legislaturperioden<sup>1</sup>. Rund ein Viertel der vom Parlament verabschiedeten ordentlichen Bundesgesetze gehen übrigens auf eine parlamentarische Initiative zurück, also auf Initiative eines National- oder Ständerats. Im gleichen Zeitraum haben die Schweizer Stimmbürger/-innen über 16 Volksinitiativen abgestimmt – sie wurden allesamt abgelehnt<sup>2</sup>. Aus gesundheitspolitischer Sicht waren die letzten vier Jahre insbesondere geprägt von den Kosten- und Finanzierungsdiskussionen. Weil die Gesundheitskosten und damit die Krankenkassen-Prämien stetig steigen, sucht die Politik eifrig nach wirkungsvollen Massnahmen zur Kostendämpfung.

### Kostendämpfung zur Entlastung der OKP

Ende 2016 hat das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) eine Gruppe von 14 Expertinnen und Exper-

ten aus Deutschland, Frankreich, den Niederlanden und der Schweiz (geleitet von alt Ständerätin Verena Diener) beauftragt, nationale und internationale Erfahrungen zur Steuerung des Mengenwachstums auszuwerten und möglichst rasch umsetzbare kostendämpfende Massnahmen zur Entlastung der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) vorzuschlagen. Gestützt auf den Bericht dieser Expertengruppe hat der Bundesrat im März 2018 ein Kostendämpfungsprogramm verabschiedet, welches laufende und neue Massnahmen umfasst. Es nimmt alle Akteure des Gesundheitswesens in die Verantwortung und soll dafür sorgen, dass die Kosten nur in dem Umfang steigen, wie sie medizinisch begründbar sind. Die neuen Massnahmen sollen in zwei Etappen in Form von zwei Paketen bis Herbst 2018 bzw. Ende 2019 geprüft und zur Umsetzung gebracht werden. Das erste Paket hat der Bundesrat im August 2019 zuhanden des Parlaments verabschiedet. Es umfasst insgesamt 9 Massnahmen mit Anpassungen im Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG) sowie der Sozialversicherungsgesetze. Ein Schwerpunkt liegt auf dem Experimentierartikel, der innovative und kostendämpfende Pilotprojekte ausserhalb des «normalen» Rahmens des KVG ermöglichen soll. Der Nationalrat wird sich als Erstrat in der kommenden Legislatur 2020 mit dem ersten Paket befassen. Im nächsten Jahr soll ein zweites Paket mit Kostendämpfungsmassnahmen folgen. Ziel dieses Pakets ist es, die Kosten bei allen Akteuren transparent und so das Gesundheitssystem effizienter zu machen. Weiter soll mit diesem Paket die koordinierte Versorgung gestärkt werden<sup>3</sup>. In diesem Kontext sind auch die Kostenbremse-Initiative der CVP und die Prämien-Entlastungs-Initiative der SP zu sehen.

<sup>1</sup> Siehe auch Statistiken zur 50. Legislatur der Parlamentsdienste Stand: August 2019

(<https://www.parlament.ch/de/über-das-parlament/fakten-und-zahlen/bilanz-50-legislatur>).

<sup>2</sup> Siehe auch Artikel der Aargauer Zeitung von Sven Altermatt «Fünfstufige Durststrecke: Volksinitiativen haben derzeit keine Chancen» vom 27. Mai 2019 (<https://www.aargauerzeitung.ch/schweiz/fuenfstufige-durststrecke-volksinitiativen-haben-derzeit-keine-chancen-134535264>).

<sup>3</sup> Siehe auch Website des BAG: Krankenversicherung Kostendämpfung

(<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/kostendaempfung-kv.html>) sowie Curia Vista 19.046

(<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20190046>).

## Stärkung der Eigenverantwortung – oder Erhöhung der Franchise

Da Lösungsansätze zur Kostendämpfung schwierig umzusetzen sind, versuchte das Parlament im letzten Jahr, bei den Patientinnen und Patienten bzw. Versicherten anzusetzen. Die Eigenverantwortung soll gefördert werden. Gleich mehrere entsprechende Vorstösse hat das Parlament beraten, sie alle sind erfreulicherweise gescheitert. Debattiert wurde unter anderen die Anpassung der Franchisen an die Kostenentwicklung. Eine vom Parlament initiierte Änderung des KVG sah vor, dass die Franchisen automatisch um 50 Franken erhöht werden, sobald die durchschnittlichen Kosten je versicherte Person in der Grundversicherung 13 Mal höher als die Mindestfranchise sind. Nachdem beide Räte der entsprechenden Änderung des KVG in der Detailberatung noch zugestimmt hatten, wurde sie im Nationalrat in der Schlussabstimmung in einer unheiligen Allianz im März 2019 zu Fall gebracht. Die Diskussion könnte in der neuen Legislatur wieder aufgenommen werden<sup>4</sup>.

## Neues System zur Zulassung von Ärztinnen und Ärzten

Weil die Kosten auch mit der Zahl der Ärztinnen und Ärzte steigen, hatte das Parlament bereits im 2001 einen befristeten Zulassungsstopp beschlossen. Ende 2015 hat es der Nationalrat allerdings abgelehnt, den provisorischen Zulassungsstopp dauerhaft ins Gesetz zu schreiben. Weil Mitte 2019 die heutige Zulassungsregelung ausläuft, werden seither Alternativen gesucht. Eine definitive Lösung hat es schwer im Parlament. Die Räte sind sich zwar einig, dass der Zustrom von Ärzten aus dem Ausland gebremst werden muss. Von einer Einigung sind sie aber weit entfernt. National- und Ständerat versuchen zurzeit, die Differenzen in der entsprechenden Vorlage zu bereinigen<sup>5</sup>.

## Sicherung der Pflegequalität und der Patientensicherheit

Weil der Nationalrat im April 2016 nicht auf einen Vorstoss zur gesetzlichen Anerkennung der Verantwortung der Pflege eingetreten ist, hat der Schweizer Berufsverband der Pflegefachpersonen (SBK) die Volksinitiative «Für eine starke Pflege (Pflegeinitiative)» lanciert. Die Initiative will Bund und Kantone verpflichten, für eine ausreichende, allen zugängliche Pflege von hoher Qualität zu sorgen. Nach nur acht Monaten Sammelzeit konn-

te die Initiative mit 120'000 Unterschriften eingereicht werden. Der Bundesrat ist allerdings der Ansicht, dass der bestehende Verfassungsartikel zur medizinischen Grundversorgung ausreichend ist, um die Pflege zu stärken und empfiehlt die Volksinitiative zur Ablehnung. Die Gesundheitskommission des Nationalrats will aber das Anliegen auf Gesetzesstufe aufnehmen. Sie schlägt einen indirekten Gegenentwurf vor, der eine Ausbildungs-offensive umfasst, die den Mangel an Pflegefachpersonen mildern soll sowie den Pflegeberuf dank zusätzlicher Kompetenzen attraktiver machen soll<sup>6</sup>.

## Einheitliche Finanzierung der Leistungen im ambulanten und stationären Bereich

Die Leistungen im stationären und ambulanten Bereich werden derzeit unterschiedlich finanziert, was zu Fehlreizen führt. Leistungen im ambulanten Bereich werden vollständig von den Krankenkassen bezahlt und damit über Prämien finanziert. Leistungen im stationären Bereich werden zu mindestens 55 Prozent von den Kantonen und damit aus Steuergeldern finanziert, den Rest bezahlen die Krankenkassen. Die Gesundheitskommission hat nun einen Gesetzesentwurf erarbeitet, wonach die Krankenkassen und die Kantone Behandlungen einheitlich finanzieren, unabhängig davon ob diese ambulant oder stationär durchgeführt werden. Der Bundesrat befürwortet grundsätzlich die einheitliche Finanzierung, gleichzeitig fordert er, dass die Anliegen der Kantone bei der Reform stärker berücksichtigt werden. Der Nationalrat ging allerdings in der Herbstsession 2019 auf Konfrontationskurs mit den Kantonen. Streitpunkte waren die Rolle der Krankenkasse, der Einbezug der Langzeitpflege, Beiträge für Privatspitäler sowie Steuerungsmöglichkeiten für die Kantone im ambulanten Bereich. Die Kantone drohen mit dem Referendum, sollten die Räte die Vorlage nicht nachbessern. Der Ständerat wird sich in der neuen Legislatur dazu äussern<sup>7</sup>.

## Weiterentwicklung der Invalidenversicherung

Im Februar 2017 hat der Bundesrat die Botschaft für eine Weiterentwicklung der Invalidenversicherung (IV) für Kinder und Jugendliche sowie Menschen mit psychischen Beeinträchtigungen verabschiedet. Ziel der Vorlage ist es, der Invalidisierung vorzubeugen und die Eingliederung zu verstärken. Ein wichtiger Aspekt dieser Vorlage aus krebspolitischer Sicht ist, dass Arzneimittel, die ausser-

<sup>4</sup> Siehe auch Curia Vista 18.036 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20180036>).

<sup>5</sup> Siehe auch Curia Vista 15.020 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20150020>) und 18.047 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20180047>).

<sup>6</sup> Siehe auch Curia Vista 18.079 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20180079>) und 19.401 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20190401>).

<sup>7</sup> Siehe auch Curia Vista 09.528 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20090528>).

halb ihrer zugelassenen Indikation verwendet werden (im sog. off-label-use), vom Bundesrat auch im Bereich der IV geregelt werden sollen. Damit sollen die Behandlungen von seltenen Krankheiten unter den Geburtsgebrechen erleichtert werden. Die Stossrichtung der Weiterentwicklung ist in beiden Räten unbestritten, umstrittenen Punkte sind die Einführung eines stufenlosen Rentensystems, die Einführung des Begriffs «Zulage für Eltern» sowie die Kürzung der Kinderrenten. National- und Ständerat werden versuchen, ihre Differenzen zu Beginn der neuen Legislatur zu bereinigen<sup>8</sup>.

## Bessere Vereinbarkeit von Erwerbstätigkeit und Angehörigenbetreuung

Auch betreuende und pflegende Angehörige helfen mit, der Kostenentwicklung im Gesundheitswesen sowie dem bereits spürbaren Fachkräftemangel entgegenzuwirken. Um erwerbstätige Personen, die gleichzeitig Angehörige betreuen, zu entlasten, hat der Bundesrat die Botschaft zum Bundesgesetz über die Verbesserung der Vereinbarkeit von Erwerbstätigkeit und Angehörigenbetreuung zuhanden des Parlaments verabschiedet. Diese umfasst u.a. den Anspruch auf kurzzeitige Arbeitsabwesenheiten inkl. Lohnfortzahlung für die Betreuung von Familienangehörigen oder deren Koordination sowie ein Betreuungsurlaub für Eltern von schwer erkrankten oder verunfallten Kindern. Der Nationalrat hat im September 2019 mehrheitlich dem bundesrätlichen Vorschlag zugestimmt. Stimmt der Ständerat in der neuen Legislatur ebenfalls zu, ist dies ein wichtiger – aber erst ein erster – Schritt in die richtige Richtung.

## Schutz der Kinder und Jugendlichen vor den schädlichen Folgen des Tabakkonsums

Im Bereich der Prävention tat sich das Parlament auch in dieser Legislatur grundsätzlich schwer. Nach der Revision des Lebensmittelrechts müssen die Anforderungen an Tabakprodukte in einem neuen Gesetz geregelt werden. Der Bundesrat schlug in seinem Entwurf von November 2015 neben dem Verkaufsverbot von Tabakwaren an Minderjährige auch eine strengere Regelung im Bereich Werbung und Sponsoring für Tabakprodukte vor. Das Parlament war allerdings der Meinung, dass die freie Marktwirtschaft höher zu gewichten sei als die Prävention, und wies im 2016 die Vorlage an den Bundesrat zurück. Dieser schickte die überarbeitete Vorlage im November 2018 wieder ins Parlaments.

Weil es das Parlament verpasst hat, ein Gesetz für Tabakprodukte zu schaffen, welches besonders Kinder und Jugendliche vor Tabakkonsum schützt, hat die Krebsliga Schweiz gemeinsam mit zahlreichen weiteren Gesundheitsorganisationen im März 2018 die Volksinitiative «Ja zum Schutz der Kinder und Jugendlichen vor Tabakwerbung» lanciert. Mit der Volksinitiative soll erreicht werden, dass Kinder und Jugendliche in ihrer gesunden Entwicklung bestmöglich unterstützt und gefördert werden. Die grosse Mehrheit der Raucherinnen und Raucher beginnt nämlich unter 18 Jahren mit dem Konsum. Und Tabakwerbung hat nachweislich einen grossen Einfluss auf diese Altersgruppe. Werbung für Tabakprodukte, die Kinder oder Jugendliche erreicht, muss verboten sein. Im September 2019 konnte die Volksinitiative mit 113'000 Unterschriften eingereicht werden – nur ein paar Tage, bevor der Ständerat den neuen Entwurf beraten hat. Und dieser will nun die Schrauben im Umgang mit Tabakprodukten doch anziehen. Die kleine Kammer will ein griffiger Kinder- und Jugendschutz sowie die Mindestanforderungen der Rahmenkonvention der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Eindämmung des Tabakgebrauchs erfüllen. Damit könnte diese von der Schweiz endlich ratifiziert werden. In der neuen Legislatur wird der Nationalrat die Vorlage beraten<sup>9</sup>.

Abgeschlossene Gesetzesprojekte der 50. Legislatur sind ausserdem die folgenden:

## Nationales Krebsregister

Aus onkologischer Sicht ist insbesondere das neue Krebsregistrierungsgesetz (KRG) sowie dessen wirkungsvolle Umsetzung in der Praxis von grosser Bedeutung. Die landesweite und einheitliche Erfassung aller Krebserkrankungen ist eine unentbehrliche Grundlage, um die zukünftige Krebsversorgung der Schweizer Bevölkerung optimal zu planen. Dank den registrierten Daten können die Ursachen der Krankheit besser verstanden, präventive Massnahmen gezielter geplant und Rückschlüsse auf bestmögliche Therapien gezogen werden. Mit dem neuen Bundesgesetz, welches das Parlament im März 2016 verabschiedet hat, wurde die nationale Registrierung von Krebserkrankungen gesetzlich verankert. Mit der Verordnung über die Registrierung von Krebserkrankungen (KRV) hat der Bundesrat im April 2018 die Bestimmungen für die Umsetzung des KRG verabschiedet. Gesetz und Verordnung sollen Anfang 2020 in Kraft treten<sup>10</sup>.

<sup>8</sup> Siehe Website des BAG: Weiterentwicklung der IV (<https://www.bsv.admin.ch/bsv/de/home/sozialversicherungen/iv/reformen-revisionen/weiterentwicklung-iv.html>) sowie Curia Vista 17.022 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaef?AffairId=20170022>).

<sup>9</sup> Siehe auch Curia Vista 15.075 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaef?AffairId=20150075>).

<sup>10</sup> Siehe auch Website des BAG: Gesetzgebung Krebsregistrierung (<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-mensch-gesundheit/gesetzgebung-krebsregistrierung.html>) sowie Curia Vista 14.074 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaef?AffairId=20140074>).

## Revision des Heilmittelgesetzes

Mit der Änderung des HMG sollen der Zugang zu Arzneimitteln und die Rahmenbedingungen für die Forschung und Industrie verbessert werden. National- und Ständerat haben die Kernelemente des Entwurfs des Bundesrates übernommen, teilweise ergänzt und im März 2016 verabschiedet. Seit Januar 2019 ist das revidierte HMG in Kraft gesetzt. Aufgrund der zahlreichen Anpassungen im Gesetz musste auch das Verordnungsrecht umfassend angepasst werden<sup>11</sup>.

## Qualität in den Gesundheitsberufen auf der Tertiärstufe

Der Bedarf an Gesundheitsfachleuten für die Pflege, Therapie, Betreuung, Beratung, Prävention und Palliation steigt, gleichzeitig zeichnet sich ein Mangel an qualifizierten Fachpersonen ab. Ziel des neuen Gesetzes ist es deshalb, die Qualität in denjenigen Gesundheitsberufen, die mehrheitlich an Fachhochschulen vermittelt werden, zu fördern und gesamtschweizerisch einheitliche Anforderungen an die Ausbildung und Berufsausübung festzulegen. Angesichts der demografischen und gesundheitspolitischen Herausforderungen und in seiner Abstimmung zum Medizinalberufegesetz für die universitären Medizinalberufe, war das GesBG im Parlament weitgehend unbestritten und wurde im September 2016 verabschiedet. Es tritt voraussichtlich Anfang 2020 in Kraft<sup>12</sup>.

## Schutz vor nichtionisierender Strahlung

In der Sommersession 2017 hat das Parlament das Bundesgesetz über den Schutz vor Gefährdungen durch nichtionisierende Strahlung und Schall (NISSG) verabschiedet. Mit diesem neuen Gesetz soll die Bevölkerung besser vor Gesundheitsschäden geschützt werden, die durch nichtionisierende Strahlung wie Laserpointer, Medizinlasern und Solarien entstehen können. Der Handlungsbedarf bei starken Laserpointern war in Räten unbestritten. Für Diskussionen im Nationalrat sorgten weiterführende Massnahmen betreffend Behandlungen mit Produkten, die sehr hohe Belastungen verursachen. Diese dürfen nur noch durch Personen vorgenommen werden, die nachweislich über genügend Sachkunde verfügen. Betroffen vom neuen Gesetz sind auch Solarien. In Zukunft soll kontrolliert

werden, ob Anbieter die Benutzer genügend über die Gefahren informieren und die Sicherheitsvorgaben der Hersteller einhalten<sup>13</sup>.

## Nachbesserung der Pflegefinanzierung

Nach Inkrafttreten der Neuordnung der Pflegefinanzierung im Januar 2011 zeigte sich, dass die Zuständigkeiten in verschiedene Bereiche nicht klar geregelt war. Es galt die Restfinanzierung der Pflegekosten bei ausserkantonalen Pflegeheimaufenthalten oder ambulanten Spitex-Dienstleistungen zu klären. Der National- und Ständerat haben im September 2017 eine entsprechende Vorlage angenommen. Seit Januar 2019 gilt demnach, dass der Wohnkanton die nicht gedeckten Heimkosten in einem anderen Kanton übernimmt, wenn jemand ins Pflegeheim muss und im Wohnkanton in geografischer Nähe kein Heimplatz zur Verfügung steht<sup>14</sup>.

## Genetische Untersuchungen beim Menschen

Das Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) regelt einerseits genetische Untersuchungen im medizinischen Bereich - insbesondere zur Abklärung von Erbkrankheiten - und andererseits die Erstellung der DNA-Profile zur Klärung der Abstammung oder zur Identifizierung. Um Missbräuchen vorzubeugen und den Schutz der Persönlichkeit zu gewährleisten, wurde das Gesetz umfassend revidiert. Ein Aspekt war aus Sicht von Krebsbetroffenen äusserst heikel: Bisher galt, dass Versicherungsanbieter für keine Versicherung nach genetischen Daten aus früheren präsymptomatischen Untersuchungen fragen oder solche Daten verwenden dürfen. Die vorberatende Kommission schlug nun vor, diesen Schutz bei den privaten Versicherungen zu streichen. Dies hätte zur Folge, dass Personen, die eine erbliche Veranlagung zu Krebs aufweisen, von Versicherungen strikter behandelt würden, sei es mit höheren Prämien oder sogar mit einem Ablehnungsbescheid. Der Nationalrat lehnte diesen Vorschlag ab, weil er erkannte, dass ein erhöhtes familiäres oder ein aufgrund anderweitiger genetischer Veränderungen mittels Gentest festgestelltes erhöhtes Risiko für eine (Krebs-)Erkrankung noch keine Diagnose bedeutet - und nicht zu einer Diskriminierung beim Zugang zu Versicherungsleistungen führen darf. Im Juni 2018 hat das Parlament das revidierte GUMG verabschiedet, die

<sup>11</sup> Siehe auch Website des BAG Ordentliche Revision des Heilmittelgesetzes (<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/heilmittel/aktuelle-rechtsetzungsprojekte/ordentliche-revision-hmg.html>) sowie Curia Vista 12.080 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaeft?AffairId=20120080>).

<sup>12</sup> Siehe auch Website des BAG: Projekt Bundesgesetz über die Gesundheitsberufe GesBG (<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/berufe-im-gesundheitswesen/gesundheitsberufe-der-tertiaerstufe/bundesgesetz-ueber-die-gesundheitsberufe.html>) sowie Curia Vista 15.077 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaeft?AffairId=20150077>).

<sup>13</sup> Siehe auch Curia Vista 15.084 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaeft?AffairId=20150084>).

<sup>14</sup> Siehe auch Curia Vista 14.417 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaeft?AffairId=20140417>).

Inkraftsetzung des Gesetzes und seiner Verordnungen, die zurzeit überarbeitet werden, ist im Verlauf des Jahres 2021 vorgesehen<sup>15</sup>.

## Stärkung von Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

In Zukunft soll eine eidgenössische Kommission die Qualität im Gesundheitswesen in der Schweiz fördern. Dies hat das Parlament nach dreieinhalb Jahren Beratung entschieden. Der Bundesrat wird eine eidgenössische Qualitätskommission einsetzen und deren Mitglieder ernennen. Er muss dabei für eine angemessene Vertretung der Kantone, der Leistungserbringer, der Versicherer, der Versicherten sowie von Fachleuten sorgen. Zudem sollen auch die Patientenorganisationen vertreten sein. Gemäss dem beschlossenen Konzept sollen Dritte damit beauftragt werden, neue Qualitätsindikatoren zu entwickeln sowie Studien und Programme zur Qualitätsentwicklung durchzuführen. Die Kosten für die Qualitätsentwicklung werden je zu einem Drittel vom Bund, den Kantonen und den Versicherern finanziert. Der Bundesrat wird alle vier Jahre neue Qualitätsziele vorgeben, die sich auch in den Verträgen zwischen Leistungserbringerverbänden und Versicherern widerspiegeln sollen. Diese gesamtschweizerisch geltenden Qualitätsverträge beinhalten bindende Vorgaben zur Qualitätsmessung und Qualitätsentwicklung, sowie Verbesserungsmaßnahmen und deren Überprüfung. Diese Massnahmen sollen veröffentlicht und Vertragsverletzungen in Zukunft sanktioniert werden<sup>16</sup>.

Zum Schluss lohnt sich ein Ausblick auf die nächsten vier Jahre. Erfahrungsgemäss wird nach den Parlamentswahlen ein Drittel der Ratssitze neu besetzt. Die Zusammensetzung der beiden Räte, der Kommissionen, Delegationen und Fraktionen ändert sich. Insbesondere die Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit wird sich neu zusammensetzen. Mit grosser Spannung erwarten wir, welche Köpfe die Gesundheits- und Sozialpolitik der nächsten vier Jahre prägen werden.

Der Krebsliga Schweiz ist Zugangs- und Chancengerechtigkeit zur bestmöglichen Behandlung und Versorgung für alle Krebsbetroffenen das zentralste Anliegen. Die Zahl der Menschen, die mit Krebs leben, steigt aufgrund des demografischen Wandels und der verbesserten diagnostischen Verfahren sowie neuen erfolgreichen Therapiemöglichkeiten. Im Jahr 2030 wird es in der Schweiz laut Hochrechnungen etwa eine halbe Million sogenannte «Cancer Survivors» geben. Damit steht unser solidarisches Gesundheitssystem vor grossen Herausforderungen. Aus Sicht der Krebsliga ist deshalb zu wünschen, dass die dringendsten heute angepackt werden, beispielsweise der gefährdete Zugang durch die hohen Preise neuer Krebstherapien, die steigende Zahl der Off-Label-Fälle und deren Vergütungsregelung, die Förderung der integrierten Versorgung und der Nachsorge sowie wirkungsvolle Massnahmen gegen das Armutsrisiko Krebs.

*Franziska Lenz  
Leiterin Politik & Public Affairs  
Krebsliga Schweiz  
franziska.lenz@krebsliga.ch*

<sup>15</sup> Siehe auch Website des BAG: Revision Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/aktuelle-rechtsetzungsprojekte1.html>) sowie Curia Vista 17.048 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20170048>).

<sup>16</sup> Siehe auch Website des BAG: Teilrevision des KVG: Stärkung von Qualität und Wirtschaftlichkeit (<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-revisionsprojekte/netzwerk-qualitaet-gesundheitsversorgung.html>) sowie Curia Vista 15.083 (<https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20150083>).

## Qualität: ein Schwerpunkt der NSK – 2019 ein Thema im Parlament

*Qualität ist ein Schwerpunktthema der Nationalen Strategie gegen Krebs (NSK), das sich in fast allen Projekten spiegelt und explizit in zwei Projekten im Lead der SGM0 und der KLS fokussiert wird. «Stärkung von Qualität und Wirtschaftlichkeit» hiess die Vorlage zum KVG (Art. 58), die in der Sommersession vom Parlament nach einer mehr als zehnjährigen Vorgeschichte entschieden wurde. In diesem Artikel soll zu beidem kurz informiert werden.*

Bei der Klärung der Schwerpunkte der NSK für die Phase 2017 – 2020 war es klar, dass das Thema Qualität eine zentrale Rolle spielen muss. Denn es ist ein Thema, das die Fachleute, die Krebspatientinnen und Krebspatienten behandeln und betreuen, tagtäglich betrifft, dies auch aus dem Blickwinkel der Fehlerkultur und Patientensicherheit. Onkologische Organzentren und Krebszentren sowie Spitäler sind bezüglich Qualitätssicherung gefordert und sind bereit, die entsprechenden Kosten zu tragen. Es ist aber auch ein deklariertes politisches Ziel des Bundesrates in «Gesundheit 2020» und zeigt sich in der Qualitätsstrategie des Bundes mit folgender Vision:

«Der Bund will eine hohe Qualität in der ambulanten und stationären Gesundheitsversorgung zu angemessenen und für die ganze Bevölkerung tragbaren Kosten. Der Bund übernimmt in der Qualitätssicherung die führende Rolle und sorgt für eine klare und eindeutige Rollenverteilung, welche die Zuständigkeiten, Verantwortungsbereiche und die Koordination zwischen den Akteuren (Bund – Kantone – Versicherer – Leistungserbringer – Patienten – andere) regelt.»

Aus der Vision wurden folgende Ziele abgeleitet:

- Die Qualität im Schweizerischen Gesundheitswesen wird laufend, nachhaltig und nachweislich verbessert.
- Die Massnahmen zur Steigerung der Qualität folgen einem institutionalisierten, vom Bund vorgegebenen Prozedere.
- Der Bund formuliert qualitätspolitische Ziele, die sich auf die explizite Setzung von Schwerpunkten und Prioritäten für eine bestimmte Periode fokussieren.
- Der Bund sorgt dafür, dass für die nachhaltige Umsetzung der Qualitätsstrategie die erforderlichen Mittel bereitgestellt und Strukturen geschaffen werden.

Diese Grundüberlegungen zur Qualitätsstrategie, die in mehreren Anläufen immer wieder neu ausgerichtet wur-

den, wurden der «Vorlage Stärkung von Qualität und Wirtschaftlichkeit» zu Grunde gelegt und bestimmen Artikel 58 KVG, der voraussichtlich am 1.1.2021 in Kraft treten wird.

Dieser Artikel hält fest, dass der Bundesrat nach Anhörung der interessierten Organisationen jeweils für 4 Jahre Qualitätsentwicklungsziele festlegt. Er sieht eine Eidgenössische Qualitätskommission vor, welche aus der Optik der Umsetzung der bundesrätlichen Qualitätsziele tätig wird. Dabei übernimmt die Kommission neben ihrer beratenden Funktion auch die Unterstützung von nationalen und regionalen Projekten und finanziert systematische Studien. Der Betrieb und die Aufgaben der Eidgenössischen Qualitätskommission werden von Bund, Kantonen und Versicherern finanziert. Hier könnten sich gerade für die Onkologie in der Entwicklung von Projekten zur Qualitätssicherung vernetzter Versorgung von Krebspatientinnen und -patienten Chancen ergeben.

Der Artikel 58 KVG bestimmt weiter, dass zwischen Leistungserbringern und Versicherern Qualitätsverträge abgeschlossen und dem Bundesrat zur Genehmigung vorgelegt werden müssen. Qualitätsverträge müssen die Qualitätsmessung, Massnahmen zur Qualitätsentwicklung, deren Veröffentlichung, das Zusammenwirken bei Verbesserungsmassnahmen regeln. Diese Qualitätsverträge sind verbindlich. Können sich Verbände von Leistungserbringern und Versicherern nicht auf einen Qualitätsvertrag einigen, legt der Bundesrat diesen fest. Vertragsverletzungen werden sanktioniert. (<https://www.admin.ch/opc/del/federal-gazette/2019/4469.pdf>) Wie sich nun die Fachgesellschaften als Träger der fachlichen Qualitätsdiskussion und Verantwortungsträger für die fachliche Qualitätsentwicklung in diesen Mechanismus einbringen können, muss unbedingt mit dem Berufsverband FMH / SAQM geklärt werden.

Fakt ist, dass es wichtig sein wird, pro Fachgesellschaft eine eigene Qualitätsstrategie zu haben und diese auch zu verbiefen.

Es ist zu betonen, dass wir hier bisher von Qualität im Sinne des KVG aus einer Pflichtleistungsoptik sprechen, die Qualität im Gesundheitssystem wird jedoch noch durch viele andere Faktoren und Gesetze bestimmt. Aus

der Optik der Kompetenzen der Fachleute spielt hier das Medizinalberufegesetz, Gesundheitsberufegesetz, Psychologieberufegesetz und das Berufsbildungsgesetz eine Rolle. Fällt die Optik auf die Heilmittel (also Arzneimittel und Medizinprodukte), so gelten die Vorgaben in der Heilmittelgesetzgebung.

## Qualität – wie hat die NSK das Thema aufgenommen?

Der primäre Ansatz war Bemühung um Transparenz. Der Bericht «**Onkologische Qualitätssicherung in der Schweiz**» versucht, eine Übersicht über den Stand der Qualitätssicherung der Onkologie in der Schweiz zu schaffen. Sie finden den von der Krebsliga Schweiz in Auftrag gegebenen Bericht von Hermann Amstad auf der Homepage der NSK (<https://www.nsk-krebsstrategie.ch/wp-content/uploads/2019/02/Bericht-Onkologische-Qualitaet%20sicherung.pdf>). Weiter gingen die Arbeiten in zwei Richtungen: Eine Arbeitsgruppe unter Leitung von Hermann Amstad nahm im Auftrag der KLS das Thema «**Qualitätssicherung im onkologischen Netzwerk**» auf. Die Gruppe fokussierte im Konzept den Ansatz von Minimalstandards zur Qualitätssicherung im onkologischen Netzwerk. Als erstes musste bestimmt werden, was unter einem onkologischen Netzwerk zu verstehen ist. Erst dann konnten Kriterien für die Prozess- und Strukturqualität im Netzwerk formuliert werden. Aktuell ist dieses Konzept samt Minimalstandards in einer fachlichen Vernehmlassung. Die Projektgruppe wird die Rückmeldungen sammeln und das Konzept entsprechend anpassen, das Ende Jahr dem Oncosuisse-Board vorgelegt wird. Das definitive Konzept wird veröffentlicht werden.

In der zweiten Richtung verfolgte man im Auftrag der SGMO das Thema «**Qualitätssicherung, Qualitätsentwicklung mit dem Fokus Outcome**» und organisierte dazu einen Roundtable. Präsentationen und Unterlagen dazu finden sich auf der Homepage der NSK (<https://www.nsk-krebsstrategie.ch/>). Ziel der Veranstaltung war es, auf die Tatsache einzugehen, dass für die Qualitätsmessung in der Behandlung von Krebs zunehmend Erkenntnisse, Erfahrungen und Beobachtungen der Patienten und Patientinnen unerlässlich sind und zwar als Outcomes, die messbar und vergleichbar sind. Hier drängt sich die Diskussion der Anwendung von PROMs (Patient-Reported-Outcome-Messungen) und allenfalls PREMs auf. Prof. Isabelle Peytremann-Bridevaux führte mit einem wissenschaftlichen Vortrag in das Thema ein. Sie lieferte die Definition von PROs, PROMs und PREMs und deren Anwendungsgebiete und stellte in einer Übersicht die aktuelle empirische Evidenz aus systematischen Reviews vor. Nach den darauffolgenden Einschätzungen von Dr. Tanja Volm zur Ergebnis- und Outcomequalität in Zusammenhang mit PROMs und deren Anwendungsgebieten wurde die Brücke zur internationalen ICHOM-Initiative geschlagen,

wie diese am Universitätsspital Basel angewendet wird. Der ärztliche Direktor, Prof. Christoph A. Meier, erläuterte, warum er sich auf ICHOM, «International Consortium for Health Outcomes Measurement», stützt. Das Ziel dieser Non-Profit-Organisation besteht darin, Behandlungsergebnisse von Patienten standardisiert zu messen, und setzt die Ideen von M. Porter und E. Teissberg zu value-based-care um. ICHOM wird seit 2017 auch von der OECD propagiert und unterstützt. Prof. Meier sieht darin den Weg, mit international anerkannten Standards, die eine Outcomemessung und eine internationale Vergleichbarkeit erlauben, den Behandlungserfolg beim Patienten abzuholen und damit in eine eigentliche Qualitätsentwicklung zu kommen. Die konkrete Anwendung und den Mehrwert dieser Standards wurde vom Chefarzt Brustchirurgie am Universitätsspital Basel, Prof. Walter Weber, vorgestellt. Interessant waren die schriftlichen Rückmeldungen der Teilnehmenden, Vertreter von Krebszentren an Universitätsspitalern, kantonalen und regionalen sowie öffentlichen und privaten Spitälern, als auch Vertreter der KLS, der SAQM/FMH, des BAG und der GDK.

Die grosse Mehrheit der Teilnehmenden beantwortete die Frage, ob für sie die Anwendung von PROMs in der Schweiz ein Muss sei mit einem klaren Ja. Dies bezugnehmend auf die Wichtigkeit der Ganzheitlichkeit von Qualitätsmessung und mit Hinweis auf die Wichtigkeit, den Patienten ins Zentrum zu stellen. Grundsätzlich wurde von der Mehrheit der Teilnehmenden gutgeheissen, dass man sich – mit Blick auf die Vergleichbarkeit – an internationalen Standards orientieren oder diese anwenden sollte. Verschiedentlich wurde festgehalten, dass es notwendig sei, nationale Standards anzuwenden, um die hiesigen Gegebenheiten adäquat aufnehmen zu können. So oder so wurde jedoch auf die Wichtigkeit der Anwendung von validierten und/oder abgestimmten Standards hingewiesen. Praktisch alle Rückmeldungen gingen in die Richtung, dass PROMs in Zukunft andere Qualitätssicherungs- und Qualitätsentwicklungsmassnahmen ergänzen sollten und voraussichtlich auch werden. Ein Ersetzen bestehender Qualitätssicherungsmassnahmen mit einer strikten Fokussierung auf PROMS wurde jedoch als zu wenig umfassend erachtet. Einig war man sich darüber, dass ein koordiniertes Vorantreiben der Implementierung von PROMs wünschbar wäre. Wer hier jedoch den Lead übernehmen sollte, blieb ungeklärt. Im Rahmen der NSK wird das Thema im Frühling 2020 wieder aufgenommen und dabei werden hoffentlich auch die Diskussionen in der Romandie im Cycle COLLOQUES du DESS 2019 Unisanté einfließen. (<https://www.iumsp.ch/fr/node/9711>).

Dr. iur. Catherine Gasser  
Co-Gesamtprojektleiterin NSK  
[catherine.gasser@nsk-krebsstrategie.ch](mailto:catherine.gasser@nsk-krebsstrategie.ch)

## Lungenkarzinom-Screening mit Niederdosis-Computertomographie: Zusammenbringen von Evidenz und Kontext – PRO

### Entwicklung der Evidenz seit den 1990er Jahren bis heute

Milo A. Puhan<sup>1</sup>, Christophe von Garnier<sup>2</sup>, Thomas Frauenfelder<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention, Universität Zürich

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern

<sup>3</sup> Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsspital Zürich

Das Lungenkarzinom erscheint als guter Kandidat für ein Screening-Programm: Es ist in frühen Stadien potentiell identifizierbar und heilbar im Gegensatz zur Diagnose in späteren Stadien, wo das Überleben, auch mit neuen Therapien, noch immer sehr begrenzt ist. Wie bei einigen Krebsarten ist die Idee des Screenings offensichtlich, doch es stellt sich oft als schwierig heraus, dass eine häufigere Erkennung in einem früheren Stadium (Stadium-shift) tatsächlich gelingt und dadurch die krebspezifische Mortalität und Gesamtmortalität gesenkt werden kann.

Lange wurde das konventionelle Thoraxröntgenbild als Screeningtest diskutiert und untersucht. Doch spätestens seit der Publikation des PLCO Trials im 2011, welcher keine Reduktion der Mortalität durch ein Screening-Programm mit jährlichen Thoraxröntgenbildern zeigte [1], liegt der Fokus auf der Niederdosis (Low Dose)-Computertomographie (LDCT). Im gleichen Jahr wurde nämlich auch der National Lung Screening Trial (NLST) publiziert [2]. Dieser zeigte eine Reduktion der lungenkrebspezifischen Mortalität und Gesamtmortalität bei Teilnehmern mit relevanter Raucheranamnese durch ein Screening-Programm mit jährlichem LDCT im Vergleich zu Teilnehmern mit jährlichem Thoraxröntgen über drei Jahre.

Der eigentliche Startschuss zum Screening mit LDCT gab jedoch das Early Lung Cancer Action Project (ELCAP). Schon 1992 begann eine ELCAP-Pilotstudie an zwei New Yorkern Spitälern mit 1000 Teilnehmern, die mindestens 10 pack-years aufwiesen und keine Symptome eines Lungenkarzinoms hatten [3]. In dieser observationellen Studie wurde bei 27 Patienten ein Lungenkarzinom entdeckt (7 davon waren auch im Thoraxröntgen erkennbar), von denen 26 mit kurativer Absicht reseziert wurden. Da noch nicht genügend Follow-up Zeit verstrichen war, schätzten die Autoren, dass mit diesem Screening unter Annah-

me eines 5-Jahres-Überlebens von 90% mit Stadium 1a dank Stadium-Shift ein auf alle Stadien bezogenes 5-Jahres-Überleben von 80% erreicht werden kann.

Diese ELCAP-Publikation im Lancet im Jahr 1999 schien bewiesen zu haben, dass ein Stadium-Shift erreicht werden kann und beeinflusste die Diskussion um geplante randomisierte Studien stark. In Italien verweigerte die Ethikkommission dem Multicentric Italian Lung Detection (MILD) Trial zunächst einen Kontrollarm ohne Screeningtest, da dies angesichts der anscheinend grossen Wirkung eines Screenings als unethisch erschien. Der NLST mit seinen gut 53'000 Teilnehmern musste wiederholt sein sehr hohes Budget verteidigen, da ELCAP Forscher und andere argumentierten, dass eine randomisierte kontrollierte Studie nicht mehr nötig sei. Im Jahr 2006 publizierte ELCAP dann seine Hauptresultate, welche die optimistische Einschätzung von früher bestätigte [4].

Erst der NLST konnte dann 2011 in einer randomisierten, kontrollierten Studie statistisch signifikante relative Risikoreduktionen von 20% für die Lungenkrebsmortalität und von 7% für die Gesamtmortalität nachweisen [2]. Die Gesamtmortalität ist für Screening-Programme wichtig, da sie einen Hinweis auf Balance von Nutzen und Schaden gibt. Damit schien der Nutzen eines Screening-Programms erwiesen, doch fiel dieser deutlich tiefer aus als in ELCAP. In absoluten Zahlen bedeuten die Resultate des NLST, dass rund 320 Personen über den gesamten Screeningzeitraum untersucht werden müssen, damit man einen Todesfall durch ein Lungenkarzinom verhindern kann (je nach Einschlusskriterien und dadurch beeinflusstem Grundrisiko ändert sich diese number-needed-to-screen natürlich). Zusätzlich gab es sehr viel falsch-positive Resultate, welche Bedenken für die Patientensicherheit und vor allem für die Kosten (wegen Follow-up Untersuchungen und unnötiger Operationen) auslösten.

# EIN KONTROVERSES THEMA: LUNGENKREBS-SCREENING

Die Beurteilung von Lungenrundherden änderte sich jedoch in diesem Zeitraum. Der holländisch-belgische NELSON Trial und der oben schon erwähnte MILD Trial bestimmten das Volumen von Lungenrundherden. Dies erlaubt eine exaktere Beurteilung der Veränderungen eines Lungenrundherds über die Zeit und reduziert die Anzahl falsch positiver Resultate [5]. Die langfristigen Resultate der MILD Studie wurden dieses Jahr publiziert und zeigten relative Risikoreduktionen von 39% für die Lungenkrebsmortalität und 20% für die Gesamtmortalität und somit einen grösseren Effekt als der NLST [6]. Der deutsche LUSI (German Lung cancer Screening Intervention) Trial publiziert kürzlich Daten nach fast neun Jahren durchschnittlicher Beobachtungszeit und zeigte einen Effekt bei Frauen, nicht aber bei Männern [7]. Dieser Geschlechterunterschied zeigte sich auch bei den NLST und NELSON Trials, er kann aber noch nicht abschliessend erklärt werden. Leider wurden die endgültigen Resultate des NELSON Trials bisher noch nicht publiziert, doch an der Lungenkarzinom-Weltkonferenz 2018 wurden Resultate vorgestellt, die denjenigen des MILD Trials ähnlich waren [8].

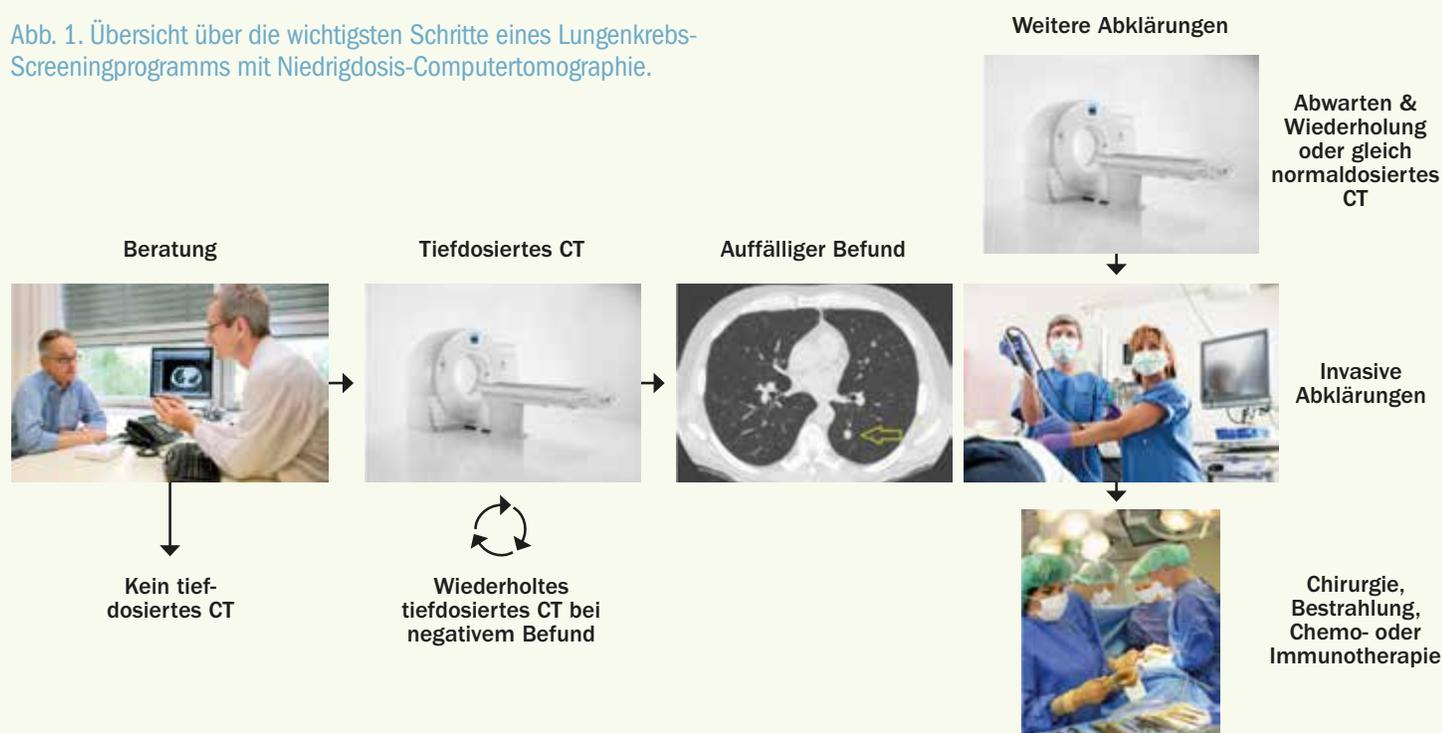
Die zwei grossen randomisierten Studien (NLST und MILD) mit genügend langer Follow-up Zeit und vermutlich auch NELSON belegen also eine statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebs- und Gesamtmortalität und zeigen auf, wie mit einer volumenbasierten Beurteilung von Lungenrundherden das Problem der falsch-positiven Befunde begrenzt werden kann.

## Was bedeutet die Evidenz für die Situation in der Schweiz?

Die Schweiz hat mit rund 3'200 Todesfällen und 4'300 neuen Diagnosen jährlich eine hohe Krankheitslast durch das Lungenkarzinom [9]. Da Tabakrauchen als wichtigster Risikofaktor in der Schweiz noch immer häufig ist und sich wegen des konstanten Nachschubs an jungen Rauchern wenig verändert, ist davon auszugehen, dass die Krankheitslast nicht zurückgehen wird. Ein Lungenkrebs-Screening vermag die Krankheitslast wahrscheinlich etwas zu senken, aber es ist wichtig zu betonen, dass die Prävention einen ungleich höheren und kosteneffizienteren Hebel bietet. Auf der Ebene der strukturellen Prävention ist es zu hoffen, dass bald ein neues Tabakproduktegesetz in Kraft tritt, welches mittel- und langfristig Minderjährige wirksam schützt und davon abhält, mit dem Rauchen zu beginnen. Die Anzeichen dafür stimmen nach der Behandlung im Ständerat optimistischer als auch schon (<https://www.parlament.ch/press-releases/Pages/mm-sgk-s-2019-08-13.aspx> und <https://sfbplus.ch/en/news/>). Auch Rauchstoppangebote und andere Präventionsmassnahmen sind essentiell, um die Prävalenz von Rauchenden und damit die Inzidenz von Lungenkrebs langfristig und relevant zu senken.

Screening-Programme sind deutlich komplexer als die Durchführung einer einzelnen Screening-Untersuchung (Abb. 1). Der Prozess beginnt mit einer ausgewogenen

Abb. 1. Übersicht über die wichtigsten Schritte eines Lungenkrebs-Screeningprogramms mit Niedrigdosis-Computertomographie.



Information der potentiellen TeilnehmerInnen aus der Risikopopulation (z.B. 50- bis 80-jährig und mindestens 30 pack-years Tabakrauchen oder zusätzliche/andere Kriterien). Ziel ist es, dass TeilnehmerInnen eine gezielte Entscheidung treffen können, ein LDCT durchzuführen und damit in den Screeningprozess einzutreten. Nach dem ersten LDCT soll eine Konsultation stattfinden, um die Untersuchungsergebnisse zu besprechen, Risikofaktoren zu thematisieren und zu entscheiden, ob und welche Folgeuntersuchungen stattfinden sollen. Diese können bei einer suspekten Läsion entweder diagnostische Verfahren beinhalten oder weitere Nachkontrollen zur Folge haben. Der Screening-Prozess kann als Folge dieser Abklärungen zu einer Behandlung führen.

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffizienz hängen von vielen kontextuellen Faktoren ab, die spezifisch für die Schweiz in einer einzelnen Primärstudie wie einer randomisierten Studie gar nicht abgebildet werden können (Abb. 2). Eine kürzlich publizierte Mikro-Simulationsstudie untersuchte mehr als 600 verschiedene mögliche Screening-Szenarien für die Schweiz (in Bezug auf die Einschlusskriterien, Screeningintervalle, etc.) und zeigte, dass in der Schweiz ein Screening mit LDCT mit grosser Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv ist (ca. 30'000 Schweizer Franken pro gerettetes Lebensjahr) [10]. Allerdings ist mit substantiellen Mehrkosten (d.h. absoluten Kosten) zu rechnen: Mit einer Teilnahmequote von geschätzten 10% der für das Screening in der Schweiz wohl rund 300'000 in Frage kommenden Personen wird der Mehraufwand mit ca. 16 Millionen Franken jährlich für die Schweiz beziffert.

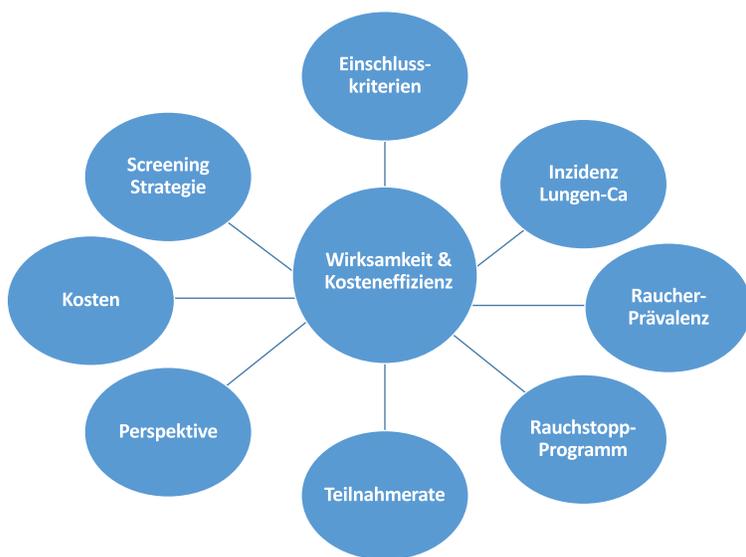


Abb. 2. Faktoren, welche die Wirksamkeit und Kosteneffizienz beeinflussen.

## Es bestehen noch viele offene Fragen zur Machbarkeit eines Screening-Programms in der Schweiz

Es bedarf der Beantwortung einer ganzen Reihe offener Fragen, um beurteilen zu können, ob und in welcher Form in der Schweiz ein Lungenkarzinomscreening angeboten werden sollte. Auch wenn die Durchführbarkeit bisher nicht systematisch untersucht wurde, zeigen erste Erfahrungen am Universitätsspital Zürich, dass die Integration eines Screening-Programms in die aktuelle klinische Routine mit substantiellen Personalressourcen und einer Anpassung der Prozesse sowie einer geeigneten Infrastruktur verbunden ist. So ist ein spezifisches Team in den Abteilungen für Radiologie, Pneumologie und Thoraxchirurgie notwendig, um den Anforderungen eines LDCT-Lungenkarzinom-Screening-Programms gerecht zu werden (T. Frauenfelder, mündliche Kommunikation). Schweizweit stellt sich die Frage, ob aus Qualitätsgründen ein einziges Reading Center die LDCT beurteilen soll und wie generell Standard Operating Procedures einheitlich gestaltet und eingehalten werden können. Diese Herausforderungen für ein Screeningzentrum betreffen im Übrigen auch nur diejenigen Menschen, welche sich tatsächlich einem Screening unterziehen möchten (vermutlich rund 10-20%). Für den ersten Schritt der Information über ein Screening-Programm und den Prozess der Entscheidungsfindung, ob man ein Screening-Zentrum aufsucht, gibt es derzeit noch keine Strukturen. In anderen Ländern (z.B. Polen) erfolgt dieser Schritt über Hausärzte, während man sich dafür in der Schweiz nebst den Hausärzten (wenn eine Entschädigung für die Beratungszeit bereitgestellt werden kann), auch Gesundheitsorganisationen wie z.B. die Lungen- und Krebsliga vorstellen könnte. Es ist derzeit auch noch unklar, wie man ein Rauchstopp-Programm, welches unbedingt für Screeningkandidaten zur Verfügung stehen soll, organisiert, und wie dieses finanziert werden sollte.

Daten zur Finanzierbarkeit eines LDCT-Lungenkrebs-Screening-Programms sind bisher unvollständig. Auch wenn die oben erwähnte Modellierungsstudie davon ausgeht, dass ein solches Früherkennungsprogramm mit grosser Wahrscheinlichkeit mit einem akzeptablen Kosten-Nutzen-Verhältnis von deutlich unter 100'000 Schweizer Franken pro gerettetes Lebensjahr durchgeführt werden könnte [10], bestehen noch Unklarheiten über die absoluten Kosten und deren Verteilung zwischen potenziellen Kostenträgern (Krankenversicherungen, Kantone, TeilnehmerInnen im Screening-Programm, und Nicht-Profit-Organisationen wie die Lungen- oder Krebsliga). Das Bundesamt für Gesundheit hat die Evaluierung und Entscheidung zur Etablierung eines nationalen Lungenkrebs-Screening-Programms bis zur Publikation der NELSON-Studiendaten verschoben und wird sich auf eine Einschätzung des neu gegründeten Expertengremiums Krebsfrüherkennung (<https://cancerscreeningcommittee.ch/>)

abstützen. Auch stehen bisher ungenügende Daten über die Bereitschaft von Dienstleistern zur Verfügung, Kosten für notwendige Personalressourcen und Anpassung der Infrastruktur zu übernehmen. Es ist davon auszugehen, dass man, wenn man ein hochqualitatives Screening-Programm anbietet, kein Geld damit verdienen kann, insbesondere, wenn man sehr zurückhaltend mit Nebenbefunden umgeht, die eine Reihe von potentiell lukrativen Untersuchungen nach sich ziehen können. Die Schweizerische Lung Cancer Screening Implementation Group (CH-LSIG) spricht sich gegen ein «opportunistisches» Screening ausserhalb eines Programmes aus, da es so schwierig ist, Standards, eine hohe Qualität und eine wissenschaftliche Begleitung zu garantieren [11].

Eine gerade von der Lungenliga finanzierte Studie wird es den Autoren ermöglichen, all diese kontextuellen Faktoren zu untersuchen, um beurteilen zu können, ob und wie ein hochqualitatives LDCT-Screening-Programms angeboten und finanziert werden kann. Ein zukünftiges Schweizer Programm sollte über einen «bottom-up»-Ansatz der verschiedenen Interessensgruppen etabliert und durch Versorgungsforschung wissenschaftlich begleitet werden. Die Versorgungsforschung ist wichtig, um zu evaluieren, ob die Lungenkrebs- und Gesamtmortalität bei einer möglichst tiefengerengen Rate an falsch positiven Befunden reduziert werden kann. Die Versorgungsforschung ist auch ein essentielles Element eines Qualitätszyklus, der erlauben soll, die Abläufe eines LDCT-Screening-Programms kontinuierlich zu verbessern. Eine breite Strategie bezweckt, alle Interessensgruppen zu integrieren, was sowohl national als auch international (wo oft «top-down» entschieden wird) ein innovativer Ansatz ist. Es ist durchaus möglich, dass man zum Schluss kommt, dass ein Lungenkarzinom Screening-Programm nicht machbar oder finanzierbar ist. Falls man jedoch zur Überzeugung kommt, dass ein solches Programm Sinn macht, kann die Schweiz mit einem «bottom-up» Ansatz, welcher auf der besten, erhältlichen Evidenz aus Studien und dem spezifischen Kontext in der Schweiz beruht, auch international als Beispiel für die Etablierung eines Screening-Programms dienen.

## Literatur:

1. Oken MM, et al. Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Randomized Trial. *JAMA* 306: 1865-1873, 2011. doi:10.1001/jama.2011.1591.
2. Aberle DR, et al. Reduced lung-cancer mortality with low dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365: 395-409, 2011.
3. Henschke CI, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354: 99-105, 1999.
4. Henschke CI, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 355: 1763-1771, 2006.
5. Oudkerk, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 18: e754-e766, 2017. doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30861-6.
6. Pastorino U, et al. Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial. *Ann Oncol* 2019 Jun 5. pii: mdz169. doi: 10.1093/annonc/mdz169. [Epub ahead of print].
7. Becker N, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2019 Jun 4. doi: 10.1002/ijc.32486. [Epub ahead of print].
8. De Koning H, et al. Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *J Thorac Oncol* 13: S185, 2018.
9. Specific causes of death. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/health/state-health/mortality-causes-death/specific.html> (accessed April 24, 2019).
10. Tomonaga Y, et al. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking—A modelling study. *Lung Cancer* 121: 61-69, 2018. doi:10.1016/j.lungcan.2018.05.008.
11. Frauenfelder T, et al. Early detection of lung cancer: A statement from an expert panel of the swiss university hospitals on lung cancer screening. *Respiration* 87: 254-264, 2014.

## Correspondence:

Milo A. Puhan, Institut für Epidemiologie  
Biostatistik und Prävention  
Universität Zürich, Zürich  
miloalan.puhan@uzh.ch

Prof. Dr. med. Christophe von Garnier  
Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern  
christophe.vongarnier@insel.ch

Prof. Dr. med. Thomas Frauenfelder  
Institut für diagnostische und interventionelle  
Radiologie, Universitätsspital Zürich, Zürich  
für die Schweizerische Lung Cancer Screening  
Implementation Group (CH-LSIG)  
thomas.frauenfelder@usz.ch

## Gemeinnützig gegen Lungenkrebs – PRO

Jürg Hurter, Präsident der Stiftung für Lungendiagnostik

Was hat unser kleines Land gross gemacht? Unter anderem die bewährte Tradition des Engagements des Bürgers. Das kommt auch in der Früherkennung von Lungenkrebs zum Tragen: Das Nationale Programm zur Früherkennung von Lungenkrebs® ist von der gemeinnützigen, privaten Stiftung für Lungendiagnostik lanciert worden.

Zum Handeln angeregt hat die Stiftung die Überzeugung, die betroffene Bevölkerung solle ohne weitere Verzögerung von den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und medizinischen Möglichkeiten profitieren dürfen. Denn die Faktenlage ist eindeutig: Es gibt heute nur eine validierte Methode, Lungenkrebs so frühzeitig zu erkennen, dass er erfolgreich behandelt werden kann – die niedrig dosierte Computertomografie des Thorax. Erfolgreiche Früherkennung findet im Rahmen eines Programmes statt, das sicherstellt, dass die Untersuchungen korrekt durchgeführt, interpretiert und nachverfolgt und dass die entdeckten Fälle gemäss den aktuellen Richtlinien behandelt werden. Über 80 % der Patienten, deren Lungenkrebs im Verlaufe einer Studie [1] im Frühstadium erkannt und behandelt wurde, waren nach zehn Jahren noch immer ohne Hinweis auf Lungenkrebs. Das ist ein Durchbruch bei der Bekämpfung von Lungenkrebs. In der Schweiz können einige hunderttausend Personen vom Programm profitieren.

Hauptanliegen ist es, möglichst vielen Personen aus den bekannten Risikogruppen mit einer deutlichen Kostensenkung zu ermöglichen, sich niederschwellig, rechtzeitig und nach anerkannten Standards untersuchen zu lassen. Damit ist das Programm keine so genannte Reihenuntersuchung wie zum Beispiel das Brustkrebs-Screening mit Mammografien, an dem alle Frauen ab 50 teilnehmen können, ohne weitere Voraussetzungen zu erfüllen: Das Programm richtet sich nicht an die Normalbevölkerung, sondern an eine deutlich definierte und eingegrenzte Zielgruppe mit einem erhöhten individuellen Lungenkrebsrisiko. Die Risikostratifikation unterliegt einer ständigen Verfeinerung.

Das Nationale Programm zur Früherkennung von Lungenkrebs® nimmt am Internationalen Programm für die

Früherkennung von Lungenkrebs I-ELCAP teil, das seit 1991 besteht und sich auf den National Lung Screening Trial NLST [2] abstützt. Sobald die Resultate der Nelson-Studie [3] veröffentlicht sind, wird deren Einbezug geprüft.

Das Programm hält die Abwicklung der Untersuchung möglichst einfach und die Eintrittsschwelle sehr tief: Teilnehmer können sich selbst anmelden, zum Beispiel nach Motivation durch den Hausarzt. Nach einem Selbsttest des Interessenten werden im Anmeldegespräch die Einschlusskriterien verifiziert, und der Teilnehmer wird über Inhalt, Möglichkeiten und potenzielle Folgen der Untersuchung in Kenntnis gesetzt. Zudem wird der Teilnehmer darauf aufmerksam gemacht, dass die Untersuchung nicht «den Rauchzähler auf Null setzt», dass Tabakabstinenz von grösster Wichtigkeit ist und welche Möglichkeiten der Raucherentwöhnung es gibt. Teilnehmer sind somit vor der Untersuchung ausführlich informiert – auch über mögliche Befunde.

Die Kosten tragen die Teilnehmer selbst: Das Nationale Programm zur Früherkennung von Lungenkrebs® soll die Krankenkassen nicht belasten, so lange keine Befunde vorliegen. Die Kosten für die Teilnehmer sind mit Spendengeldern so stark vergünstigt, dass sie für breiteste Kreise erschwinglich sind.

Nach der Untersuchung folgt ein schriftlicher, für Laien einfach verständlicher und für Mediziner aussagekräftiger Bericht. Darin werden nicht nur die Befunde (Lungenrundherde, andere Lungenbefunde, Herz [inkl. CAC Score], Mediastinum, Mammae [inkl. Hinweis auf Gewebedichte gemäss ACR-Kriterien], Abdomen, Skelett, eventuell weitere Befunde) dargelegt, es wird auch allgemeinverständlich erklärt, wie die Befunde zu werten sind und welche Wiederholungs- oder Folgeuntersuchungen gemäss den I-ELCAP-Richtlinien empfohlen werden und weshalb und wie ein persönliches Risikofaktoren-Management stattfinden kann. Das zeigt, dass das Programm in hohem Masse auch Wissen und Eigenverantwortung der Teilnehmer fördert. Nicht selten können Teilnehmer

auf ihnen bislang unbekannte Nebenbefunde aufmerksam gemacht werden, zum Beispiel auf starke Herzkrankgefässverkalkungen.

Erfahrungsgemäss weist rund ein Drittel der Teilnehmer punktförmige Veränderungen in der Lunge auf – meist narbige und beziehungsweise oder gutartige Veränderungen. Das zeigt, dass es, wie eingangs erwähnt, unabdingbar ist, die Lungenkrebsfrüherkennung innerhalb eines validierten, internationalen Programms durchzuführen, das einer laufenden wissenschaftlichen Überprüfung nach den Kriterien des Untersuchungsalgorithmus unterliegt. So können falsch-positive Befunde, Überdiagnose und unnötige Eingriffe vermieden werden. Da wichtige Nebenbefunde (Mamma-Ca, Nierenzell-Ca, KHK, etc.) miterfasst werden, kann das Programm zur Senkung der allgemeinen Mortalität beitragen.

Das Nationale Programm zur Früherkennung von Lungenkrebs®, das bislang einzige Schweizer Programm dieses Inhalts, darf somit schon nach kurzer Zeit und nicht zuletzt dank umfangreicher pro-bono-Arbeit der beteiligten Ärzte und etlicher Förderer als erfolgreiches Engagement gegen den Lungenkrebs bezeichnet werden.

## Literatur:

1. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, et al. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med* 355: 1763-1771, 2006.
2. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 365: 395-1409, 2011. Vorzeitig beendet, nachdem der im Voraus definierte Endpunkt, die Senkung der Mortalität um mindestens 20%, schon nach drei Untersuchungszyklen erreicht wurde.
3. De Koning H, et al. IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018. PL02.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *J Thorac Oncol* 13: S185, 2018.

## Korrespondenz:

Jürg Hurter  
Präsident der Stiftung für Lungendiagnostik  
Nationales Programm zur Früherkennung  
von Lungenkrebs®  
Stiftung für Lungendiagnostik, CH-8021 Zürich 1  
www.lungendiagnostik.ch  
info@lungendiagnostik.ch

## Lung cancer screening – CONTRA

Dr. med. Antonio Valenti, Responsabile del Servizio di Pneumologia Ospedale Regionale di Lugano (ORL)  
Coordinatore Multi-Disciplinary Meeting del Centro Oncologico Specialistico (COS)  
per il Tumore del Polmone della Svizzera Italiana

### Introduction

During the last decades, lung cancer has become a pandemic and is now responsible for the most cancer related deaths worldwide [1]. In Switzerland, according to the report of The Federal Office of Public Health, published in 2015, lung cancer is the second most common type of tumour found in men and the third most common in women, corresponding to 12% and 8.5% of all types of tumours respectively. Between 2008 and 2012 in Switzerland alone, there have been approximately 2500 new lung cancer diagnoses in men and 1500 in women, accounting for 22.3% and 14.9% respectively of all cancer related deaths [2].

Unfortunately, only 15-20% of patients with early stage diagnoses, where the disease has not already spread, result in a curative treatment. For the majority, a diagnosis comes too late and the chances of survival become inversely proportional to the advancement of the disease; typically, such a patient has a 5-year survival rate of only 15% or less. Therefore, early detection would appear to be a good strategy for improving survival rates and a screening program should identify subjects with suspicious nodules that promptly need additional tests to confirm the diagnosis and finally treatment.

To date, based on results from the National Lung Screening Trial (NLST), programs for pre-emptive lung cancer screening with low-dose computed tomography (LDCT) have commenced in the USA and Canada. The NLST trial highlights a 20% reduction in lung cancer-specific mortality rates and a ratio of 1 prevented death for every 320 screenings, in a pre-specified risk population [3].

Subsequently, H.J de Koning presented the results of the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) during the World Conference on Lung Cancer in 2018. This study demonstrated even better results, with a reduction in the lung cancer mortality rate of up to 26% in men and 39% in women, in a high-risk population [4]. These results were met with great enthusiasm, as now two large-scale

RCTs screening studies mutually demonstrated a significant reduction in lung cancer related mortality rates.

Given these findings, it is tempting to simply offer an LDCT to high-risk patients without much thought; in fact, there are guidelines, expert panel reports and statements, which suggest implementation of such a national screening program based on the current evidence. However, any study, which demonstrates positive benefits, must also be scrutinized for associated risks. Clearly, for patients, especially when speaking of cancer, it may be more difficult to explain to them and for them to understand the cons of such a screening, but nonetheless, we must consider some of the disadvantages or possible drawbacks of such a procedure in order to avoid opportunistic or uncontrolled procedures.

### Prevention and smoking cessation

Tobacco smoking is the main preventable cause of lung cancer! Smoking cessation is one of the most cost-effective interventions to reduce morbidity and mortality, not only when considering lung cancer, but in many other conditions such as COPD and cardiovascular diseases.

There is a trend showing a reduction in the number of cigarettes smoked per day; nonetheless in the Swiss population, 1 out of 4 people is a smoker, with the highest share among men between the ages of 15 and 44. It is fundamental that interventions also focus on preventing tobacco use amongst young people and encourage a current smoker to quit. There is a clear risk reversal once a smoker quits and this risk reduction becomes more apparent as more time passes since cessation [5]; unfortunately, an increased risk of lung cancer persists even after long duration of abstinence.

Therefore, institutions should offer in parallel a smoking cessation program and individuals entering into a cancer screening program should also adhere to the cessation program in order to reduce even further the lung cancer mortality rate.

## Selection criteria of the risk population

Defining a target population is necessary in lung cancer screening, but age and smoking exposure alone may not be enough. In the NLST and the NELSON trials, different age intervals, cumulative tobacco exposure and smoking quit-time were applied, but there are other major risk factors to consider (e.g. COPD-emphysema, fibrosis, tuberculosis, family history and asbestos exposure) for a more accurate risk assessment. In the UK, a randomised controlled trial [6] enrolling individuals according to the Liverpool Lung Project risk prediction model demonstrated a 1.7% prevalence of lung cancer at the baseline, higher than that reported by the NLST and the NELSON studies. In the PanCan study [7], the number of cancer detections and the proportion of early stage cancer cases in the screened population was higher than that observed in previous studies.

Hence, it seems necessary in Switzerland to apply the appropriate risk-based models to improve the selection criteria in order to catch lung cancer at an early stage, and exclude patients with abnormalities, which are considered insignificant.

## Low Dose Computed Tomography: false positives, radiation exposure

When compared to conventional chest X-rays, LDCT has more success in detecting nodules, even a few millimetres in diameter. Depending on the cut-off diameter, LDCT tests tend to increase the number of positive results, which could be either malignant or benign. The NLST trial considered nodules of 4 mm in diameter or larger as a positive screening result, amounting to 39% of the participants in LDCT with at least 1 positive screening result, but 96% of these were false positives. Moreover, no evaluation algorithm was used during the trial to guide the decision process during the following diagnostic procedure.

Differently, the NELSON trial adopted a volumetric threshold approach to define a negative, intermediate or positive result for the first screening. In the case of an intermediate or positive result, after a predefined period a second test was performed to calculate the volume doubling time as a guide to take additional steps. With this strategy, only 2.6% of the individuals had a positive baseline result and a false-positive rate of 64.3% [8]. It is now evident that the volumetric technique significantly improves the estimate of nodule growth, often underestimated by the diameter measurement. With such changes, there have been improvements, but the number of false-positives remains high, requiring further diagnostic

evaluation and possible exposure to radiation or invasive procedures in cases where nodules are eventually found to be benign. There are also incident nodules detected *de novo* during the screening that are potentially fast growing with a high cancer risk that should be managed differently.

Repeating LDCT scans has the potential risk of inducing malignancies due to increased exposure to diagnostic medical radiation [9]; it has been estimated that one cancer case is induced by radiation for every 100 detected associated with LDCT. This result could be acceptable with a cumulative radiation exposure considered limited if the overall reduction in the mortality is considered [10]. New ultra-low dose CT scans, averaging 10x lower than conventional LDCT scans and equivalent to a normal chest radiography, reduce the cumulative radiation exposure, without sacrificing sensitivity and still detecting lung nodules 4mm in diameter and larger [11]. Existing tools help to estimate a nodule's malignancy risk [12] but LDCT can also detect non-nodule findings (e.g. interstitial lung disease, thyroid nodules, coronary artery calcification, aortic aneurysms, adrenal nodules) which may need an appropriate work up. This can cause additional anxiety and misunderstanding; therefore, it is also important to explain to patients about such non-nodule findings in order to define its clinical relevance and eventually a diagnostic process according to the guidelines.

## Overdiagnosis and complications

A cancer detection that would not otherwise have become clinically apparent is defined as overdiagnosis. There is data showing that 18% to 22% of the screen-detected lung cancer cases may result in overdiagnosis [13]. This will induce unnecessary procedures and treatments having no effect on long-term outcome. However, once an overdiagnosis is made, the treatment remains the same as with any other lung cancer diagnosis, as there is no current possibility to discriminate between a lesion, which will remain indolent, and one, which will become an aggressive tumour.

An invasive procedure to rule out lung cancer has a substantial risk of serious complications: pneumothorax, possible cardio-respiratory complications during anaesthesia, haemorrhages, and infections. Additional risks can arise from a patient's comorbidities such as ischemic cardiac disease, heart failure, COPD-emphysema, diabetes, chronic renal failure. Both of these categories of risks must be carefully considered. In the NSLT study, complications reported were few and minor, with a rate of 1.4% in the LDCT group. In the majority of the cases where a diagnosis of lung cancer led to an invasive procedure,

the patient had a major complication following the surgical procedure. Death within 60 days after an invasive procedure occurred in 0.06% of the LDCT group and is considered as a rare occurrence [3]. Therefore, only centres with a high volume of cases should perform diagnostic and surgical interventions to reduce the rate of complications and achieve better outcomes.

## Quality of life

There is a potentially psychosocial consequence for high-risk patients undergoing a screening program including stress, anxiety and fears, which can have a measurable impact on a patient's quality of life. In the short-term, participants with an unconfirmed positive result can experience and increased lung-cancer-specific stress, whereas a negative baseline screening can result in stress relief [14]. However, another study showed that in the long term this stress did not have a long lasting measurable effect [15].

## Optimal timing screening intervals

In the United States, the US Preventive Services Task Force recommends annual lung cancer screening by LDCT in high-risk individuals. In some patients this can include up to 25 LDCT scans in their lifetime; it is debatable whether annual screening is required.

A more tailored model should be applied in order to screen efficiently patients with higher cumulative risk. It is possible that a subset of participants whose probability of lung cancer, based on to the baseline CT, is lower, could be safely monitored with less frequent LCDTs, until their risk profile changes [16]. Former smokers, where no lung cancer has been detected during a screening and who quit smoking at least 10-15 years ago, should not be considered eligible for such frequent tests. Optimizing test intervals could reduce potential harms, such as overdiagnosis, invasive procedures for benign lesions and radiation exposure, while concurrently reduce costs. Finally, but importantly, there is limited data about the cost-effectiveness of a lung cancer screening program in Switzerland.

## Discussion

An ideal screening program would clearly identify lung cancer in all individuals in the given risk group, while selecting the fewest number of people. A dedicated medical and paramedical team should evaluate each candidate entering a lung cancer-screening program carefully. Each person should receive an exhaustive and comprehensive set of information about the probability of cancer, the

probability and consequences of identifying and evaluating a false-positive lung nodule, the necessity for invasive diagnostic procedures and the risk of surgery for benign lesions.

The selection of the high-risk population has to be estimated applying a risk-based model that considers additional factors, not only age and smoking exposure. Once selected, every potential candidate should commence in parallel a smoking-cessation program.

Ultra-low dose CT scans minimize radiation exposure without missing lung nodules. In case of positive findings, the volumetric measurement, the volume doubling period and the estimation of a nodule's risk of malignancy will better identify cases that will need further diagnostic investigations.

Efficient teamwork between the general practitioner and the different specialists is critical. The pulmonologist should be one of the first specialists to be contacted so that an initial clinical and functional evaluation can be carried out. A shared decision with the dedicated multidisciplinary thoracic unit (radiologist, nuclear medicine specialist, thoracic surgeon and oncologist) has to be protocolled in a written document. The referring physician will communicate the decision to the patient, coordinating the following diagnostic-therapeutic stages.

It is essential that a screening program must be carried out only in an institution that can guarantee the minimal requirements of a Lung Cancer Screening Centre as already proposed by the expert panel of the Swiss University Hospitals [17]. Only by respecting the above issues will it be possible to obtain the maximum benefit while minimizing the risks of an opportunistic and uncontrolled program.

## References

1. Bray F, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin* 68: 394–424, 2018.
2. Arndt V, et al. I tumori in Svizzera, rapporto 2015. Ufficio federale di statistica (UST), Istituto nazionale per l'epidemiologia e la registrazione del cancro (NICER), Registro svizzero dei tumori pediatrici (RSTP). ISBN: 978-3-303-14237-0.
3. Kramer BS, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 365: 395–409, 2011.
4. De Koning H, et al. IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018. PL02.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *J Thorac Oncol* 13: S185, 2018.
5. Peto R, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950. Combination of national statistics with two case-control studies. *Br Med J* 321: 323–329, 2000.

6. Field JK, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening *Thorax* 71: 161-170, 2016.
7. Tammemagi MC, et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 18: 1523-1531, 2017.
8. Ru Zhao Y, et al. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 11 Spec No A: S79-S84, 2011.
9. Berrington de González A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 363: 345-351, 2004.
10. Rampinelli C, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *Br Med J* 356: j347, 2017. doi: 10.1136/bmj.j347.
11. Miller AR, et al. Lung nodules are reliably detectable on ultra-low-dose CT utilizing model-based iterative reconstruction with radiation equivalent to plain radiography. *Clin Radiol* 74: 409.e17-409.e22, 2019. doi: 10.1016/j.crad.2019.02.001. [Epub 2019 Mar 1].
12. Mc Williams A, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 369: 910-919, 2013.
13. Patz EF Jr, et al. Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *JAMA Intern Med* 174: 269-274, 2014.
14. van den Bergh KA, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 102: 27-34, 2010.
15. van den Bergh KA, et al. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J* 38: 154-161, 2011.
16. Heuvelmans MA, Oudkerk M. Appropriate screening intervals in low-dose CT lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 7: 281-287, 2018.
17. Frauenfelder T, et al. Early Detection of Lung Cancer: A Statement from an Expert Panel of the Swiss University Hospitals on Lung Cancer Screening. *Respiration* 87: 254-264, 2014.

## Correspondence:

Dr. med. Antonio Valenti, Caposervizio  
Responsabile del Servizio di Pneumologia (ORL)  
Coordinatore Multi-Disciplinary Meeting  
del Centro Oncologico Specialistico (COS)  
per il Tumore del Polmone della Svizzera Italiana  
Ospedale Regionale di Lugano (ORL)  
Via Tesserete 46  
CH-6903 Lugano  
antonio.valenti@eoc.ch

## Diagnosis and Therapy of AML 2019

Thomas Pabst<sup>1</sup> and Ulrike Bacher<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Center for Hemato-Oncology and

<sup>2</sup>Department of Hematology and Central Hematology Laboratory, Inselspital Bern, University of Bern, Bern, Switzerland

### Introduction

Acute myeloid leukemia (AML) has an incidence of around 4 in 100'000 inhabitants per year. However, considering the age at diagnosis with most individuals being above 60 years, the incidence is increasing along demographic trends. With the recent availability of targeted treatment compounds including FLT3 and IDH1/2 inhibitors, the increasing use of hypomethylating therapy for AML patients at higher age and/or with comorbidities, and the possibility to perform allogeneic hematopoietic stem cell transplantation also in individuals above 60 years, obtaining comprehensive diagnostic information enabling personalized treatment achieves utmost importance.

### Diagnosis

Considering the phenotypic and genetic heterogeneity of AML, comprehensive diagnostic assessment requires the interplay of various diagnostic methods [1]. The FAB (French-American-British) cytomorphologic classification of AML nowadays plays a steadily decreasing role compared to past decades, but is still used in the routine diagnostic work-up, as it allows a basis for communicating cytomorphologic results. Multiparameter flow cytometry provides a rapid and robust classification of the involved hematopoietic lineages and separation of AML from cases of biphenotypic acute leukemia. Furthermore, in (most) cases of acute promyelocytic leukemia (APL; FAB M3), flow cytometry demonstrates absence of CD34 and HLA-DR, presence of a typically strong SSC signal of the leukemic cells and strong expression of myeloperoxidase (MPO), and, thus, it can contribute to trigger *PML-RARA* screening by PCR or interphase fluorescence-in-situ hybridization (FISH) in such cases.

Cytogenetic assessment by chromosome banding analyses, FISH, and array comparative genomic hybridization (aCGH) is essential for the genetic risk stratification according to the European Leukemia Net (ELN). Molecular genetics has achieved an equally important role. The ELN

stratification with three risk groups (favorable, intermediate, adverse) considers, for example, *RUNX1*, *ASXL1*, and *TP53* mutations, which are all associated with adverse prognosis [2]. Next-generation sequencing (NGS) is increasingly used at diagnosis of AML [3] as commercial myeloid panels cover the most relevant genes and hotspots, and enable detection of hundreds of reciprocal leukemia-associated gene rearrangements. NGS allows detecting *IDH1* and *IDH2* mutations that are both becoming relevant as therapeutic targets. Moreover, current myeloid NGS panels can also detect *FLT3*-ITD, which represent rather large insertions and/or deletions. Nevertheless, traditional PCR-based molecular methods are still relevant, either for performing single urgently needed molecular analyses, such as for confirmation of the results of NGS in critical situations, or for minimal residual disease (MRD) detection at follow-up by highly sensitive real-time PCR e.g. in the case of *NPM1* subtype A mutations.

In 2018, the ELN has published guidelines for flow MRD measurement for AML, combining LAIP (leukemia-associated immunophenotype) positive cells, leukemic stem cells, and hematopoiesis with «different from normal» characteristics, and defined a threshold of 10(-3) for discriminating MRD positive from negative samples. As most laboratories so far perform only the LAIP method, the transfer of the recent ELN consensus into daily routine is challenging [4]. Considering the increasing complexity of the different methods and markers that are necessary at diagnosis and during follow-up of acute leukemias [5, 6], a close interaction between lab specialists and clinicians e.g. in the context of interdisciplinary leukemia boards becomes more and more relevant [1].

### Selection of treatment options

#### *Intensive chemotherapy and consolidation*

Younger AML patients up to 60 years remain candidates for intensive induction chemotherapy protocols combining high-dose cytarabine and anthracyclins aiming to

achieve complete remission (CR). This is followed by different consolidation options, either by high-dose cytarabine chemotherapy or autologous stem cell transplantation (SCT) [7], or by allogeneic SCT from unrelated, related or haploidentical donors in the case of adverse risk profiles or unfavorable response to induction therapy. In current practice, allogeneic SCT is the consolidation treatment of choice for intermediate and adverse risk AML patients with a curative therapy approach, and it is currently performed in around 60% of all AML patients who achieve complete remission after intensive induction treatment. Outcomes of related and unrelated HLA matched donor transplantation nowadays appear comparable. Alternatives – such as in patients with a missing HLA-matched donor – are haplo-identical transplantation or cord blood procedures. Some favorable-risk subgroups such as *NPM1* mutated/*FLT3* wild-type, *CEBPA* double-mutated, *t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1*, and *inv(16)/CBFB-MYH11* have excellent outcomes with high-dose chemotherapy/auto-SCT in CR1 [8, 9]. It should be pointed out that auto-SCT is associated with low TRM even in older AML patients [10].

At present, it is suggested that older medically fit patients may benefit from more intensive than non-intensive induction therapy. On the other hand, unfavorable cytogenetic or molecular risk profiles, poor performance status, and comorbidities propose non-intensive treatment approaches in older patients. Thus, an individualized risk-benefit-assessment supported by specifically designed scores is recommended for older patients with AML [11]. Finally, leukemia study groups tend to develop protocols, which avoid exclusion of distinct age groups but rather allow dose modifications for patients above a given age (e.g. > 60 years). It remains to be seen whether the expansion of molecular MRD strategies will trigger the decision *pro* or *con* allogeneic SCT in CR1 in the intermediate risk group.

### Targeted therapies

In general, prognosis of patients with AML and *FLT3* mutations is adverse. The RATIFY trial demonstrated that the addition of the oral multitargeted kinase inhibitor midostaurin to standard chemotherapy and as maintenance therapy prolongs survival in patients with *FLT3* mutated AML [12]. OS and EFS were significantly longer in patients receiving midostaurin combined with standard chemotherapy as compared to placebo. Midostaurin in combination with standard induction and for maintenance was approved in 2017 by Swissmedic for patients with *FLT3* mutated AML and is considered standard of care. Other kinase inhibitors undergo current evaluation, e.g. gilteritinib or quizartinib. The upcoming SAKK/

HOVON-156 protocol will compare gilteritinib to midostaurin, both combined with intensive chemotherapy and during maintenance.

*IDH2* mutations can be identified in 8 to 19% of patients with AML. Enasidenib, an oral inhibitor of *IDH2* mutated proteins, received FDA approval in 2017. Stein et al. evaluated enasidenib as monotherapy given daily, administered in 28 days cycles, in refractory or relapsed AML patients within a phase 1/2 study. The overall response rate was 38.8%, 19.6% attained CR, and 10.3% proceeded to allo-SCT. Median OS was 8.8 months [13]. Enasidenib (versus placebo) combined with intensive chemotherapy and as maintenance will be evaluated in the upcoming SAKK/HOVON-150 first-line AML protocol. Similarly, the *IDH1* inhibitor ivosidenib has been approved by the FDA for monotherapy in relapsed/refractory AML and recently for first-line therapy of patients with *IDH1* mutated AML and will be similarly investigated in the upcoming SAKK/HOVON-150 protocol.

### Therapy for elderly patients

In older patients with AML, intensive chemotherapy usually results in CR rates of only around 50% and in 5-year survival rates of around 15% due to higher toxicity rates, higher rates of adverse cytogenetic and molecular genetic features of the AML profiles, and more frequent overexpression of genes that may be associated with therapy refractoriness. Comorbidities hamper the performance of intensive chemotherapy in many instances. Thus, the selection of the appropriate patients who will likely have a benefit from intensive induction chemotherapy and consolidation despite higher age requires careful assessment of the general performance score, the comorbidity profile, as well as the patient's wish [11]. Due to reduced intensity conditioning (RIC) strategies, allogeneic transplantation is increasingly becoming an option as well for elderly patients, however, still at an increased risk of transplant-associated mortality and morbidity, and with a higher risk of relapse as compared to myeloablative conditioning regimens.

Hypomethylating therapy – such as with azacitidine or decitabine – was demonstrated to prolong survival to a similar or greater extent than do other antileukemic therapies in this subset of patients; albeit at lower toxicity [14]. Furthermore, azacitidine maintenance was shown to improve DFS in older patients with AML who have achieved CR or CRi after intensive induction therapy [15].

Combination therapies including hypomethylating agents are in development. DiNardo et al. combined the oral

*BCL-2* inhibitor venetoclax at 400, 800, or 1200 mg daily with either decitabine or azacitidine. Surprisingly, tumor lysis syndrome was not a significant issue. 67% of patients (when all doses were considered) achieved CR or CR with incomplete count recovery (CRi). The median duration of remission in all patients was 11.3 months, and the median OS was 17.5 months. Strikingly, median OS was not reached for the 400 mg venetoclax cohort. Thus, the novel combination of 400 mg of venetoclax with hypomethylating agents was effective and well tolerated [16]. Venetoclax (versus placebo) together with intensive chemotherapy will be studied in an upcoming HOVON/SAKK protocol in triple-negative (*FLT1wt*; *IDH1wt*; *IDH2wt*) AML patients.

## Conclusions

With the advent of NGS, the genetic background, risk profiles, and the molecular response are increasingly understood in patients with AML. With the availability of *IDH1* and *IDH2* inhibitors, targeted therapies can be provided to a growing proportion of AML patients, and therapy for older individuals with AML becomes more differentiated enlarging the spectrum of hypomethylating agents only. Therefore, a close interplay between diagnostics and therapy gets increasing importance not only at diagnosis, but also during the course of various lines of AML treatment.

## References:

1. Shumilov E, Flach J, Kohlmann A, et al. Current status and trends in the diagnostics of AML and MDS. *Blood Rev* 32: 508-519, 2018.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129: 424-447, 2017.
3. Bacher U, Shumilov E, Flach J, et al. Challenges in the introduction of next-generation sequencing (NGS) for diagnostics of myeloid malignancies in clinical routine use. *Blood Cancer J* 8: 113, 2018.
4. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*: 131: 1275-1291, 2018.
5. Bacher U, Porret N, Joncourt R, et al. Pitfalls in the molecular follow up of NPM1 mutant acute myeloid leukemia. *Haematologica* 103: e486-e488, 2018.
6. De Santiago de Benito A, Jeker B, Gfeller E, et al. Molecular minimal residual disease negativity and decreased stem cell mobilization potential predict excellent outcome after autologous transplant in NPM1 mutant acute myeloid leukemia. *Haematologica*, online prepublished May 2019; pii: haematol.2019.216457. doi: 10.3324/haematol.2019.216457.
7. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 127: 62-70, 2016.
8. Beyar-Katz O, Lavi N, Ringelstein-Harlev S, et al. Superior outcome of patients with favorable-risk acute myeloid leukemia using consolidation with autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*; online prepublished Apr 2019; 3: 1-8. doi: 10.1080/10428194.2019.1594214.
9. Gorin NC, Labopin M, Frassoni F, et al. Identical outcome after autologous or allogeneic genoidentical hematopoietic stem-cell transplantation in first remission of acute myelocytic leukemia carrying inversion 16 or t(8;21): a retrospective study from the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 26: 3183-3188, 2003.
10. Mueller B, Seipel K, Bacher U, Pabst T. Autologous Transplantation for Older Adults with AML. *Cancers* (Basel); online prepublished Sep 2018; 10: 340. doi: 10.3390/cancers10090340.
11. Krug U, Büchner T, Berdel W, Müller-Tidow C: The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 108: 863-870, 2011.
12. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 377: 454-464, 2017.
13. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood* 133: 676-687, 2019.
14. Schuh AC, Döhner H, Pleyer L, et al. Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 116: 159-177, 2017.
15. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood* 133: 1457-1464, 2019.
16. Di Nardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133: 7-17, 2019.

## Correspondence:

Prof. Dr. med. Thomas Pabst  
 Department of Medical Oncology  
 Center for Hemato-Oncology, Inselspital Bern  
 University of Bern  
 Bern, Switzerland  
 thomas.pabst@insel.ch

## Multiples Myelom

Christoph Driessen, Chefarzt Klinik für Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen

### Epidemiologie und Grundlagen

Das Multiple Myelom ist eine maligne Transformation von Plasmazellen. In der Gruppe der hämato-onkologischen Tumorerkrankungen ist die Myelomerkrankung eines der häufigsten Krankheitsbilder. Aufgrund der zunehmend langjährigen und vermehrt chronischen Verläufe stellt die Myelomerkrankung heute einen sehr grossen und wachsenden Anteil in den hämato-onkologischen Sprechstunden dar. In der Schweiz wird jährlich bei etwa 500 Menschen die Diagnose Multiples Myelom neu gestellt und es leben etwa 2'600 Patienten mit dieser Diagnose in unserem Land. Im Vergleich mit dem Jahr 2005 hat die Anzahl der Patienten mit Multiplem Myelom um 50% zugenommen, was zum grössten Teil auf die verbesserten Prognosen und längeres Überleben mit Multiplem Myelom zurückzuführen ist und nur zu einem kleineren Teil durch sensitivere diagnostische Kriterien oder Inzidenzzunahme aufgrund der Alterspyramide begründet werden kann. Heute ist ca. ein Viertel der Patienten bei Diagnosestellung des Multiplen Myeloms beschwerdefrei. Die häufigsten Symptome bei Erstdiagnose sind Knochenschmerzen, Fatigue, Infektneigung sowie mit geringerer Häufigkeit Gewichtsverlust, Hyperkalzämie und Nierenfunktionsverschlechterung. Das durchschnittliche Gesamtüberleben bei Erstdiagnose Multiples Myelom liegt in aktuellen pharmazeutischen Zulassungsstudien bei 6-8 Jahren. Die Daten des Krebsregisters Ostschweiz zeigen, dass Myelompatienten, welche nicht für eine Hochdosis-therapie in Frage kommen und in den Jahren 2000 bis 2005 diagnostiziert wurden, im Durchschnitt eine Lebenserwartung von 2,6 Jahren hatten, während in der 2006 bis 2010 diagnostizierten Kohorte ein signifikant verbessertes mittleres Überleben von 4,3 Jahren bestand.

### Tumorbiologie

Die Myelomerkrankung entsteht nach heutiger Vorstellung immer aus einem MGUS, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz. Aus tumorbiologischer Sicht können wir heute davon ausgehen, dass bereits zum

Zeitpunkt der Diagnose eines MGUS in der Regel mehrere aberrante Zellklone nachweisbar sind. In der molekularen Pathogenese des Multiplen Myeloms kann man dann zwei Gruppen unterscheiden, einerseits Myelome, deren maligne Transformation durch Translokationen im Immunglobulinloкус auf Chromosom 14 während der Keimzentrumsreaktion und Affinitätsreifung von aktivierten B-Zellen geschieht, und eine andere, in etwa gleich grosse Gruppe, bei denen es zur Akkumulation zusätzlicher Chromosomen und damit zu einem hyperdiploiden Chromosomensatz kommt. Beide Gruppen akquirieren dazu weitere onkogene Treibermutationen wie BRAF, NRAS, KRAS, FGFR3, P53 und andere. Während die Myelomerkrankung anfangs auf die hämato-poetische Umgebung des Knochenmarkstromas angewiesen ist, nimmt diese Stromaabhängigkeit im Laufe der Erkrankung und der zunehmenden Dedifferenzierung ab, wodurch es zunehmend zu extramedulärem Wachstum und letztlich zum Vollbild einer Plasmazelleukämie kommt. Die Myelomerkrankung schafft ein immunsuppressives Zytokinmilieu im Knochenmark und dessen Umgebung. Dadurch kommt es einerseits zur Aktivierung von Osteoklasten und Hemmung von Osteoblasten mit dem bekannten Bild der Osteolysen oder diffusen Osteopenie, andererseits resultiert daraus eine massiv immunsuppressive Wirkung der Myelomzellen mit Inhibition der Antigenpräsentation, Verminderung der Aktivität von B- und T-Zellen bis hin zur immunologischen Anergie. Insbesondere im Aspekt der aktiven Immunsuppression unterscheidet sich die Myelomerkrankung erheblich von Lymphom- oder Leukämieerkrankungen.

### Medikamentöse Therapie

Für die Therapie des Multiplen Myeloms wurden in den letzten 10 Jahren mit den immunmodulierenden Medikamenten (Revlimid und Pomalidomid) sowie den Proteasominhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib) zwei Basistherapien eingeführt, welche direkt die Plasmazellbiologie angreifen und damit sehr wirksam sind. Diese werden ergänzt mit Chemotherapie (Mephalan,

Cyclophosphamid, Bendamustin) und monoklonalen Antikörpern (Daratumumab, Elotuzumab) sowie Dexamethason.

Trotz dieser verbesserten Therapiemöglichkeiten ist der Therapieanspruch in der Myelomtherapie zur Zeit immer noch kein kurativer. Als Therapiekonzept wird eine maximale Verminderung der Myelommasse mit minimaler Resterkrankung angestrebt, welches mit der Dauer der progressionsfreien Zeit, der Lebensqualität und dem statistischen Gesamtüberleben der Patienten korreliert. Dabei wird in der ersten Therapiephase über wenige Monate eine Kontrolle der Krankheitsaktivität in ihren klinischen, metabolischen und immunologischen Auswirkungen angestrebt, verbunden mit einem maximalen Debulking der Tumorerkrankung. Je nach Alter und Comorbidität des Patienten kommen dafür Kombinationstherapien aus Proteasom-inhibitoren, Immunmodulatoren, Dexamethason mit und ohne zusätzliche Antikörper und bei dazu geeigneten Patienten eine konventionelle Hochdosis-Chemotherapie zum Einsatz. Dieser Phase folgt eine Phase der Erhaltung und Konsolidierung dieser Remission, in welcher mit deutlich verminderter Therapieintensität die Krankheitskontrolle noch weiter verbessert und in der Dauer maximiert wird. Mit den derzeitigen Therapiekonzepten werden immer wieder auch sehr lange Verläufe der Myelomerkrankung über Jahrzehnte beobachtet und zunehmend wird die Möglichkeit vorstellbar, dass einzelne Populationen von Myelompatienten auch eine kurative Therapie erfahren. Die Detektion und Definition solcher Patienten und der optimalen Therapie hierfür ist Gegenstand aktueller Forschung.

## Initialtherapie

Die Indikation zur Myelomtherapie, die realistischen Therapieziele, und die Myelomdiagnostik haben in den vergangenen Jahren einen Paradigmawechsel erfahren. Seit Verfügbarkeit der neuen hochwirksamen Medikamente sollen Myelompatienten bereits dann behandelt werden, wenn sie eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit haben, dass ihre Myelomerkrankung demnächst zu Organmanifestationen führen wird. Dies führte zur Erweiterung der CRAB-Kriterien (Calcium, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenbefall) auf die SLIM-CRAB-Kriterien (Leichtkettenquotient  $>100$ , Knochenmarkinfiltration über 60%,  $>3$  Knochenmarkherde in der long spine MRI-Untersuchung), welche heute bereits eine Therapie triggern sollen und entsprechend in der Diagnostik zu berücksichtigen sind. Die wichtigsten prognostischen Parameter sind neben dem Serum  $\beta 2$  Mikroglobulin und Albumin vor allem der LDH-Wert und die Zytogenetik der Myelomzellen.

In der Erstlinientherapie kommen, wenn immer möglich, Dreierkombinationen aus Proteasom-inhibitor, Immunmodulator und Glukokortikoid als wirksamstes medikamentöses Vorgehen zum Einsatz. Aktuell scheint diese Form des Debulking in Kombination mit Hochdosischemotherapie noch einem Vorgehen ohne Hochdosistherapie überlegen zu sein, so dass die Hochdosistherapie in der Erstlinie immer noch der anzustrebende Therapiestandard ist. Das Therapieansprechen liegt hier bei ca. 90% und es können in Studienkollektiven 70-80% der Fälle sehr gute Partialremissionen (d.h. Reduktion der Tumormasse um mind. 90%) erreicht werden. Gefolgt von einer wahrscheinlich immunmodulierenden Lenolidomid-haltigen Erhaltungstherapie ist mit diesem Therapiekonzept im Zusammenhang mit der Hochdosischemotherapie eine mittlere progressionsfreie Zeit in der Grössenordnung von 4-5 Jahren erreichbar.

Auch für Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommen, kann durch die initiale Kombination von Immunmodulator, Proteasom-inhibitor und Glukokortikoid ein ähnlich gutes Therapieansprechen sowie eine progressionsfreie Zeit in der Grössenordnung von 3-4 Jahren in der Initialtherapie erreicht werden, wobei das mittlere Überleben in dieser Patientengruppe unter solcher Therapie immer noch in der Grössenordnung von statistisch 7-8 Jahren liegt. Entsprechend von Comorbiditäten, hohem Alter oder auch bei Vorliegen von Niedrig-risikoerkrankungen wird die initiale Dreierkombination zur Zweierkombination reduziert. Die Erweiterung der Polychemotherapie zur Immun-Polychemotherapie durch den Einsatz des CD38-Antikörpers Daratumumab hat das progressionsfreie Überleben in diesem Kollektiv erneut erheblich verbessert und dabei vor allem die Rate der MRD-negativen Komplettremissionen deutlich erhöht. Letzteres ist ein recht zuverlässiger Hinweis auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, so dass für die Zukunft die Kombination von CD38-Antikörper und Polychemotherapie in der Frontline-Therapie der Standard sein dürfte. Auch in Kombination mit dem Immunmodulator Revlimid ist diese Antikörpertherapie äusserst wirksam und gut verträglich, in der derzeit laufenden Phase III-Studie ist das progressionsfreie Überleben mit Daratumumab-Rd in der Erstlinie jenseits von 5 Jahren. Die Hinzunahme des CD38 Antikörpers zur Initialtherapie im Kontext der Hochdosis-Chemotherapie wird gerade in einer grossen Zulassungsstudie innerhalb des European Myeloma Network (EMN 17 Studie, aktiv in der Schweiz) geprüft.

## Rezidivtherapie

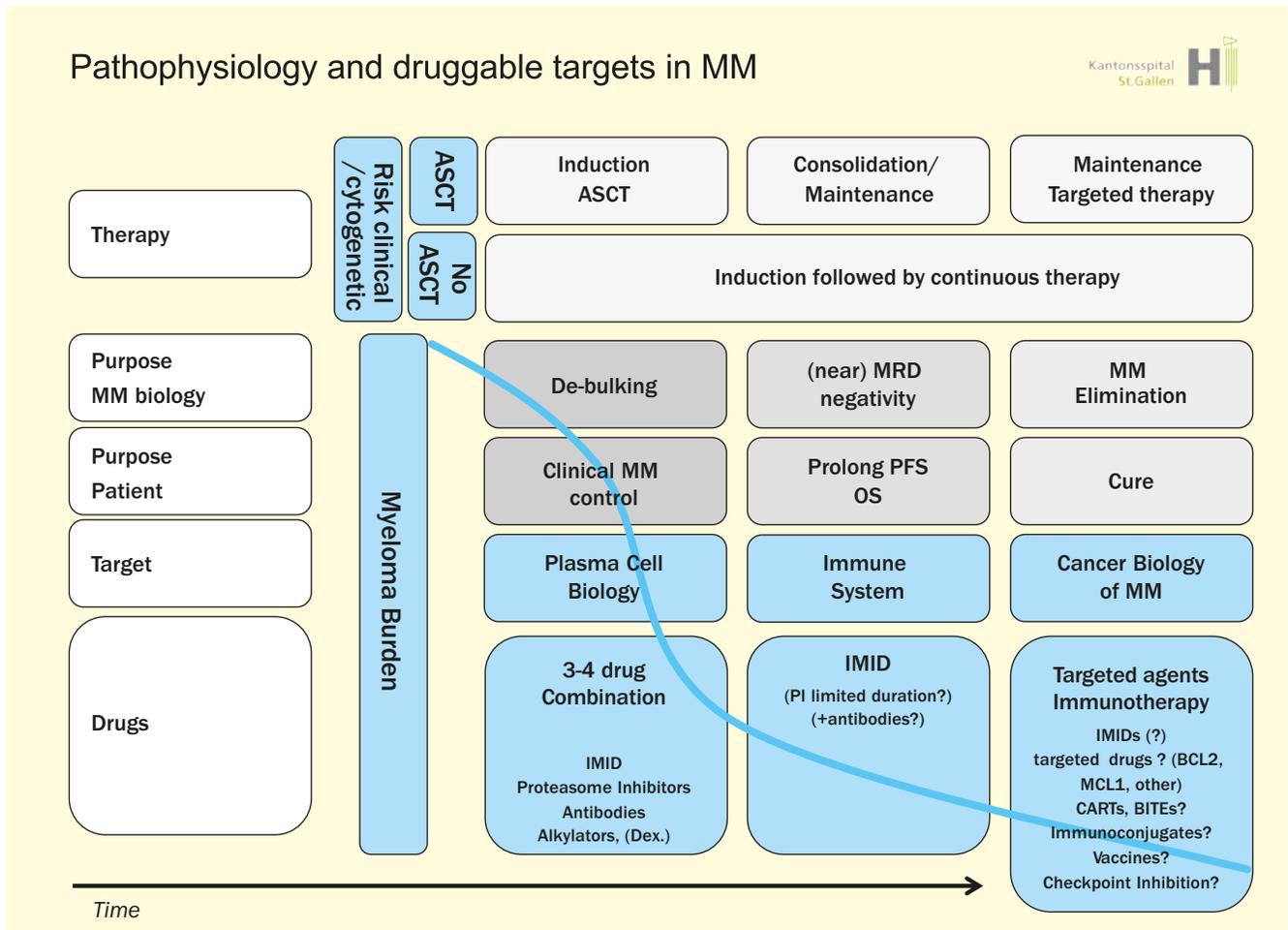
Trotz der jetzt sehr wirksamen Therapiemöglichkeiten relabiert die Mehrzahl der Myelompatienten nach der Initialtherapie, und die meisten Patienten mit multiplem

Myelom versterben auch heute noch an ihrer Erkrankung. Im Verlauf der Myelomerkrankung kommt es damit meist repetitiv zu Wechseln zwischen Krankheitsaktivität, Behandlungsphasen und therapiefreien Intervallen mit kontrollierter Erkrankung. Typischerweise werden die meisten Patienten heute mit 3-6 Therapielinien therapiert, jedoch auch 10 und mehr Linien sind keine Rarität mehr. Die Dauer der therapiefreien Intervalle werden mit jeder neuen Therapielinie kürzer, und sie bewegen sich nach der 3. Linie im Bereich von wenigen Monaten. Auf der Basis von Phase-3-Studien haben Zweier- und Dreierkombinationen bestehend aus Proteasominhibitoren, IMiDs und monoklonalen Antikörpern eine Zulassung für diese Situation. Die Ansprechrate der Doubletten liegt dabei zwischen 55 und 75%, die der Triplets leicht höher zwischen 60 und 90%, die progressionsfreie Zeit beträgt bis zu 18 Monaten für die Doublette und 2 Jahren für die Triplets. Für das Triplet Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason wurde ein Überlebensvorteil gegenüber der Doublette dokumentiert, ebenso lässt die Datenlage für die Triplets Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason und Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason einen

Überlebensvorteil gegenüber der Doublette stark vermuten. Weitere direkte Vergleiche der Rezidivregime liegen nicht vor. Wenn man den jeweiligen Unterschied der Kombinationsregime zum Dexamethason-Standardarm als *hazard-ratio* zwischen den verschiedenen Studien vergleicht, scheint die Kombination Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason insgesamt wahrscheinlich die für den Durchschnitt der Patienten wirksamste Therapie zu sein. Auch in der Rezidivsituation wird eine möglichst gute Responsequalität angestrebt und MRD-negative Patienten haben ein weitaus geringeres Progressionsrisiko als MRD-positive Patienten. Unabhängig vom MRD-Status vermindert eine Therapie mit CD38-Antikörper in der Rezidivsituation das Progressionsrisiko.

## Rezidivtherapie: Therapieprinzipien

Patienten mit klinisch symptomatischem relabiertem multiplen Myelom sollten unverzüglich behandelt werden. Bei Patienten mit rein biochemischem Rezidiv in Abwesenheit von klinischen Myelomsymptomen bzw.



Organdestruktion kann zwischen Hochrisikopatienten und Standardrisikopatienten unterschieden werden. Erstere sind Patienten mit Hochrisikozytogenetik (del(17p), t(14;16), eventuell auch t(4;14) und gain 1q), frühem Rezidiv nach Therapie, extramedullärer Erkrankung und schnellem Anstieg der Myelombiomarker. Diese Patienten sollten ebenfalls unverzüglich therapiert werden. Bei Standardrisikopatienten sind im Einzelfall auch eine engmaschige Beobachtung, der Ausschluss von Organmanifestationen und möglicherweise eine erneute Knochenmarkbiopsie zur Neuevaluation des zytogenetischen Risikos eine sinnvolle Option. Für die Auswahl der Rezidivtherapie ist dann eine gesamthafte Evaluation von erkrankungsspezifischen Faktoren (indolent versus aggressiv, Genetik, Erkrankungslast, R-ISS-Stadium), Patientenfaktoren (Nierenfunktion, Zytopenie, Comorbiditäten, Patientenwünsche) sowie die Informationen aus den vorausgegangenen Therapien einzubeziehen. Diese sind Sensitivität versus Resistenz zu vorausgegangenen Therapien, Toxizitäten und Tiefe und Dauer der letzten vorangegangenen Remissionen. Bei Patienten mit langen Remissionsdauern nach der Hochdosischemotherapie-haltigen Erstlinientherapie ist immer eine erneute Hochdosis-therapie zu erwägen. Als prinzipielles Therapieprinzip in der Rezidivsituation kann gelten, dass (I) die Dauer des initialen Therapieansprechens die Biologie der Erkrankung besser definiert als die initiale Zytogenetik, (II) Triplet-Therapien gegenüber Doubletten bevorzugt werden sollten, sofern dies möglich ist, und dass (III) zumindest ein Medikament aus einer nicht refraktären Medikamentenklasse stammen soll. Natürlich sind Performancestatus, Alter, Comorbiditäten für Medikamentenklassen bzw. -Dosen genauso zu beachten wie frühere oder residuelle Toxizitäten. Die Behandlung sollte auch in der Rezidivsituation bis zum maximalen Therapieansprechen erfolgen, und Negativität für molekulare Resterkrankung (MRD) ist auch hier das Ziel. Auch hier sollte sich eine Erhaltungstherapie mit niedriger Medikamentenintensität und guter Lebensqualität bis zu Progression oder Intoleranz anschliessen. Eine klinisch heute entscheidende Herausforderung für die Rezidivtherapie und die Therapie der refraktären Erkrankung ist mittlerweile die Kostenerstattung von in Phase II und Phase III-Studien als wirksam und sicher belegten Kombinationstherapien durch die Krankenversicherer. Hier sind hartnäckige Wiedererwägungsgesuche bei Krankenkassen sowie das frühzeitige Einschalten der betreffenden Pharmafirmen, die dann direkt mit den Krankenversicherern verhandeln und Lösungen suchen, zu empfehlen.

## Ausblick

In der rezidiert refraktären Situation werden die wesentlichen Neuentwicklungen in den nächsten Jahren der Ausbau der Antikörper-basierten humoralen Immuntherapien sowie die Verfügbarkeit von zellulären Immuntherapien sein. Bei letzteren stehen CAR-T-Zellen gegen BCMA sowie verschiedene T-Zell-bindende bispezifische Antikörper gegen BCMA und andere Targets bereit und werden derzeit in fortgeschrittenen Phase I-Studien bzw. Phase II-Studien getestet. Die Wirksamkeit und Toxizität dieser Konstrukte scheint in etwa denjenigen in den zugelassenen Indikationen ALL und B-Zell-Lymphomen zu entsprechen. Weitere Entwicklungen mit dem Potenzial, die Therapielandschaft des multiplen Myeloms signifikant zu verändern, sind Immuntoxine und deren Konjugate sowie BCL2- und MCL1-Inhibitoren.

**Zusammenfassend** lässt sich sagen, dass die Therapie des multiplen Myeloms in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte erlebt hat und ähnliche Fortschritte für die nächsten Jahre zu erwarten sind. Eine initiale Krankheitskontrolle und ein erfolgreiches Debulking der Initialerkrankung gelingen fast immer, und vor allem durch immunmodulierende oder immuntherapeutische Ansätze werden sehr lange progressionsfreie Zeiten für die Myelompatienten erreicht. Die Elimination der Erkrankung und die Heilung sind das nächste grosse Ziel. Dazu erwartet man vor allem von der humoralen wie zellulären Immuntherapie sowie von neuen zielgerichteten molekularen Substanzen der personalisierten Tumortherapie die entscheidenden Beiträge.

*Literaturangaben sind bei Bedarf beim Verfasser erhältlich.*

## Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christoph Driessen  
FMH Onkologie und Hämatologie  
Chefarzt Klinik für Onkologie und Hämatologie  
Departement Innere Medizin  
Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen  
christoph.driessen@kssg.ch

## Update CLL 2019

Thorsten Zenz, Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich

### Abstract

The treatment landscape of CLL is changing at breathtaking speed. By the time new treatments become available for general practice, new, more effective regimens are pressing forward and these developments call for participation in treatment trials as the main path for optimal treatment of patients with CLL. Effective combinations will first be available in trials and the success of novel agent combinations in current trials is often already perceivable. This review summarizes a selection of recent developments with the clear potential to change the treatment standards and summarizes major unsolved questions for the years ahead with a strong focus on precision medicine approaches in CLL.

### Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment has rapidly evolved over recent years [1, 2]. This development was fostered by a better understanding of CLL pathogenesis and the development of new drugs, namely the B cell receptor (Bruton's tyrosine kinase (BTK) and Phosphoinositide 3-kinases (PI3K inhibitors)) and BCL2 inhibitors. The success of these agents in CLL is unparalleled and has led to a transition from chemo-immunotherapy as the treatment standard, to non-chemotherapy approaches. While the concept is attractive, it is important to stress that chemoimmunotherapy «wasn't broken» for a majority of patients and regimens with a favorable side effect profile may still be used.

Future treatment of CLL will need to weigh cost of care, long-term experience and consider the elderly patient population when deciding on treatment. One obvious approach to improved treatment may be the generation of optimized risk stratification. We now observe a transition regarding the need for optimized prognostic scores [3, 4]. In the past prognostic scores were catered at the identification of poor risk (unmet medical need) groups, while we now may enter an era, where risk scores should be used to identify patients still considered for chemo-immunotherapy or hazards associated with the side effect profile of drugs (e.g. secondary malignancies or cardiac risk).

This review will summarize recent key studies on CLL with the potential to change practice as well as providing an interpretation of future developments needed.

### Pathogenesis of CLL

A detailed account of the pathogenesis of CLL is beyond the scope of this article. It is however important to point out unique disease characteristics, which are the basis for the success of BCL2 and BCR inhibitors and clinical stratification. CLL is subdivided into major disease categories based on the mutational status of IGHV genes and recurrent gene mutations including copy number variants (CNV) (e.g. 13q14, 11q23, and 17p13 deletion and trisomy 12) and somatic mutations of TP53, NOTCH1, SF3B1 and ATM. With the advent of new inhibitors, the genetic landscape is modified through selective pressure of drugs [5] and it is important to emphasize that most currently available data on the prognostic impact of mutations is still heavily biased by the chemotherapy era.

B cell receptor signaling in CLL has been shown to provide a major proliferative drive in CLL. CLL cells receive constant BCR signaling through signaling of the BCR which recognizes itself and thereby elicits autonomous signals [6]. This principle appears unique to CLL and provides a rationale for the unique response to BTK inhibitors in the disease. In addition, CLL cells have very high BCL2 expression, which in part may be mediated by microRNA deregulation as suggested by Calin et al. [7]. Based on the homogeneously high levels of BCL2, it appears unlikely that deletion 13q14 is the only mechanism whereby BCL2 levels are driven in CLL. Irrespective of mechanism, CLL cells greatly depend on BCL2 expression as demonstrated by the unique sensitivity of CLL to the inhibitor venetoclax.

### Treatment of CLL in 2019

In spite of the success of novel drugs, the decision on treatment initiation continues to be based on the presence of active disease (Tab. 1). In the absence of symptoms, treatment should not be initiated outside of trials,

# SCHWERPUNKTTHEMA: LEUKÄMIE/LYMPHOME

Organ system	Definition
Evidence of progressive marrow failure as manifested by the development of, or worsening of, anemia and/or thrombocytopenia.	Cutoff levels of Hb: 10 g/dL or platelet counts <100000/L are generally regarded as indication for treatment. However, in some patients, platelet count may remain stable over a long period; this situation does not automatically require therapeutic intervention.
Massive or progressive or symptomatic splenomegaly.	>6 cm below the left costal margin.
Massive nodes or progressive or symptomatic lymphadenopathy.	i.e., 10 cm in longest diameter.
Progressive lymphocytosis with an increase of >50% over a 2 month period, or lymphocyte doubling time (LDT) <6 months.	LDT can be obtained by linear regression extrapolation or absolute lymphocyte counts obtained at intervals of 2 weeks over an observation period of 2 to 3 months; patients with initial blood lymphocyte counts 30000/L may require a longer observation period to determine the LDT. Factors contributing to lymphocytosis other than CLL (e.g., infections, steroid administration) should be excluded.
Symptomatic or functional extranodal involvement (e.g., skin, kidney, lung, spine).	
Autoimmune complications including anemia or thrombocytopenia poorly responsive to corticosteroids.	
Disease-related symptoms as weight loss, fatigue, fever or night sweats.	Unintentional weight loss >10% within the previous 6 months. Significant fatigue (i.e., ECOG performance scale 2 or worse; cannot work or unable to perform usual activities). Fever >100.5°F or 38.0°C for 2 or more weeks without evidence of infection. Night sweats for >1 month without infection.

Tab. 1. Treatment indication in CLL according to iwCLL [8].

as patients may have a stable course over years or decades. Early treatment has not been found to improve outcome when compared with Chlorambucil, a treatment regimen with no current role in the treatment of CLL. Trials are ongoing which assess the role of early treatment. Based on the availability of very effective treatments, trials exploring early treatment initiation should have overall survival or time to subsequent treatment as end points.

In the presence of «active disease» treatment is recommended and in the light of most current standard treatments providing survival benefit over chemotherapy, treatment should not be unnecessarily delayed and some patients may require active counseling regarding the benefits of treatment.

Patients in need of treatment continue to require a work-up as summarized in the recent IWCLL guidelines [8]. The assessment of IGHV mutation status and *TP53* mu-

tation/deletion is important guiding treatment choice, particularly so if chemo-immunotherapy is considered and the benefit of new agents is particularly pronounced in patients with unmutated IGHV. The wide range of genetic changes including copy number variants and gene mutations are tested to different degrees. While the presence of many individual CNVs or gene mutations currently do not inform treatment, it continues to be critical to assess emerging clones.

## First line treatment for younger patients

Chemoimmunotherapy has been the standard of care for young patients with CLL [8]. Fludarabine (F), cyclophosphamide (C) and rituximab (R) has been the standard regimen since its introduction by Keating and colleagues and the demonstration of improved overall survival compared to FC in the CLL 8 trial [9]. In the absence of *TP53* mutation/deletion over 95% of patients respond and about

40% obtain a complete remission (CR). In the first line treatment situation about 10% of patients can be expected to have TP53 mutations, which is associated with poor response to CIT and outcome [10]. A considerable proportion of patients treated with FCR become MRD negative, and MRD negativity is an important predictor of outcome and a goal of therapy. For example in the CLL8 trial, Median PFS was estimated at 68.7, 40.5, and 15.4 months for patients with low, intermediate, and high MRD levels [11]. Median OS was 48.4 months in patients with high MRD and was not reached for lower MRD levels. In the future, with a wider range of drugs with proven efficacy and combinatorial treatment, MRD will become a key analysis to tailor treatment decisions. The current attraction of CIT in CLL is the wide experience of physicians and the reports on long term remission in patients with mutated IGHV. This has to be weighed against ease of application of kinase inhibitors and the risk of infections and secondary cancers (see below).

Recently, the E1912 trial has assessed the role of ibrutinib based treatment against the FCR regimen. In this phase 3 trial, patients were randomly assigned [12] (in a 2:1 ratio; 70 years of age or younger with previously untreated CLL) to receive either ibrutinib and rituximab for six cycles (after a single cycle of ibrutinib alone), followed by ibrutinib until disease progression, or six cycles of chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. In a planned interim analysis, Shanafelt et al. report on 529 patients. At a median follow-up of 33.6 months, the results of the analysis of progression-free survival favored ibrutinib–rituximab over chemoimmunotherapy (89.4% vs. 72.9% at 3 years; hazard ratio for progression or death, 0.35; 95% confidence interval [CI], 0.22 to 0.56;  $P < 0.001$ ) [12]. The results of the analysis of overall survival also favored ibrutinib–rituximab over chemoimmunotherapy (98.8% vs. 91.5% at 3 years; hazard ratio for death, 0.17; 95% CI, 0.05 to 0.54;  $P < 0.001$ ). This finding is of particular interest: in the ibrutinib arm there were 4

deaths as opposed to 10 deaths in the FCR arm. In a subgroup analysis involving patients without immunoglobulin heavy-chain variable region (*IGHV*) mutation, ibrutinib–rituximab resulted in better progression-free survival than chemoimmunotherapy (90.7% vs. 62.5% at 3 years; hazard ratio for progression or death, 0.26; 95% CI, 0.14 to 0.50). The 3-year progression-free survival among patients with *IGHV* mutation was 87.7% in the ibrutinib–rituximab group and 88.0% in the chemoimmunotherapy group (hazard ratio for progression or death, 0.44; 95% CI, 0.14 to 1.36). This comparison impressively illustrates the important stratification by *IGHV*. While the incidence of adverse events of grade 3 or higher (regardless of attribution) was similar in the two groups (80.1% who received ibrutinib–rituximab and 79.7% who received chemoimmunotherapy), infectious complications of grade 3 or higher were less common with ibrutinib–rituximab (10.5% vs. 20.3%,  $P < 0.001$ ), cardiac toxic effects (grade 3 or higher) were more common in the ibrutinib arm (6.5% vs. 2%).

The study establishes a new standard for younger patients with CLL. This conclusion is relatively simple for patients with unmutated *IGHV*, but more complex for patients with mutated *IGHV* where PFS was not improved. Nonetheless, the lower incidence of deaths, and the emergence of MRD eradicating treatments (see below), which patients may receive, provides a practice changing momentum for this trial's results. The investigational arm included the combination of rituximab and ibrutinib. Based on a number of trials, there appears to be no benefit of ibrutinib and rituximab over ibrutinib [13] and most investigators will use ibrutinib alone (Tab. 2).

## First line treatment elderly

The majority of CLL patients are over 70. The treatment of elderly patients with CLL is also undergoing a rapid change. Treatment of elderly patients with CLL used to be governed by the assessment of feasibility of different

Tab. 2. Summary of key CLL studies in 2018/2019 [12-14].

Authors (n=)	Treatment (Investigational arm bold)	PFS	OS	CR/ORR
Fischer et al. (n=432)	Obinutuzumab-Chlorambucil vs. <b>Obinutuzumab-Venetoclax</b>	64.1% 88.2% (at 2 years)	93.3% 91.8% (n.s. at 2 years)	23.1% / 71.3% 49.5% / 84.7%
Shanafelt et al. (n=529)	FCR vs. <b>Ibrutinib-Rituximab</b>	72.9% 89.4% (at 3 years)	91.5% 98.8% (at 3 years)	
Woyach et al. (n=547)	BR vs. <b>Ibrutinib vs. Ibrutinib+Rituximab</b>	74% 87% 88% (at 2 years)	95% 90% 94% (n.s., at 2 years)	26% / 81% 7% / 93% 12% / 94%

chemotherapy regimens. More recently, the introduction of BTK inhibitors, venetoclax and obinutuzumab has led to scenarios where chemoimmunotherapy, ibrutinib or CD20 antibody and venetoclax may be considered in elderly patients with CLL. The decision will need to integrate disease characteristics as TP53 status and IGHV, comorbidity, patient preference and cost. In addition, general principles of cancer care and risk factors fostering the development of resistance may be considered.

In the CLL11 trial treatment with obinutuzumab-chlorambucil or rituximab-chlorambucil, was compared with chlorambucil monotherapy [15]. Not surprisingly, the inclusion of CD20 antibodies lead to increased response rates and prolonged progression-free survival (median progression-free survival, 26.7 months with obinutuzumab-chlorambucil vs. 11.1 months with chlorambucil alone; hazard ratio for progression or death, 0.18;  $P < 0.001$ ; and 16.3 months with rituximab-chlorambucil vs. 11.1 months with chlorambucil alone; hazard ratio, 0.44;  $P < 0.001$ ). Treatment with obinutuzumab-chlorambucil, as compared with chlorambucil alone, prolonged overall survival (hazard ratio for death, 0.41; 95% CI, 0.23 to 0.74;  $P = 0.002$ ) [15]. More convincingly, treatment with obinutuzumab-chlorambucil, as compared with rituximab-chlorambucil, resulted in prolongation of progression-free survival (hazard ratio, 0.39;  $P < 0.001$ ) and higher rates of complete response (20.7% vs. 7.0%) and molecular response. Infusion-related reactions and neutropenia were more common with obinutuzumab-chlorambucil than with rituximab-chlorambucil, but the risk of infection was not increased and based on these results obinutuzumab-chlorambucil had become a new standard used as the comparator for new treatments in addition to bendamustine rituximab.

Woyach et al. recently reported the results of the Alliance trial, where patients 65 years of age or older who had untreated CLL were randomly assigned to receive bendamustine plus rituximab, ibrutinib, or ibrutinib plus rituximab [13]. The primary end point was progression-free survival. A total of 183 patients were assigned to receive bendamustine plus rituximab, 182 to receive ibrutinib, and 182 to receive ibrutinib plus rituximab. Median progression-free survival was reached only with bendamustine plus rituximab. At 2 years 74% with bendamustine plus rituximab were progression free compared to 87% for ibrutinib alone (hazard ratio for disease progression or death, 0.39;  $P < 0.001$ ) and to 88% for ibrutinib plus rituximab (hazard ratio, 0.38;  $P < 0.001$ ). There was no difference between the ibrutinib-plus-rituximab group and the ibrutinib group with regard to progression-free survival. For patients with mutated IGHV, PFS was not different among treatment arms. With a median follow-up of 38 months, there was

no significant difference among the three treatment groups with regard to overall survival. The estimated percentage of patients with overall survival at 2 years was 95% with bendamustine plus rituximab, 90% with ibrutinib, and 94% with ibrutinib plus rituximab. The rate of grade 3 to 5 hematologic adverse events was higher with bendamustine plus rituximab (61%) than with ibrutinib or ibrutinib plus rituximab (41% and 39%, respectively), whereas the rate of grade 3-5 nonhematologic adverse events was lower with bendamustine plus rituximab (63%) than with the ibrutinib-containing regimens (74% with each regimen).

In summary, the significant improvement in PFS did not translate into improved OS, even though this trial included patients with 17p deletion and TP53 mutation, who are not generally considered candidates for BR.

One of the downsides of ibrutinib based treatment is the low CR rate and the presumptive need for continued treatment. Therefore fixed duration treatments are of particular interest. Recently, the results of the CLL14 trial have been reported. In this open-label, phase 3 trial, a fixed-duration treatment (12 months) with venetoclax and obinutuzumab was investigated in patients with previously untreated CLL and coexisting conditions. Patients with a score of greater than 6 on the Cumulative Illness Rating Scale or a calculated creatinine clearance of less than 70 ml per minute were randomly assigned to receive venetoclax-obinutuzumab or chlorambucil-obinutuzumab. The primary end point was investigator-assessed progression-free survival. In total, 432 patients (median age, 72 years; median Cumulative Illness Rating Scale score, 8) underwent randomization. After a median follow-up of 28.1 months, 30 primary end-point events (disease progression or death) had occurred in the venetoclax-obinutuzumab group and 77 had occurred in the chlorambucil-obinutuzumab group (hazard ratio, 0.35;  $P < 0.001$ ) [14]. The Kaplan-Meier estimate of the percentage of patients with progression-free survival at 24 months was significantly higher in the venetoclax-obinutuzumab group than in the chlorambucil-obinutuzumab group: 88.2% (95% CI, 83.7 to 92.6) as compared with 64.1% (95% CI, 57.4 to 70.8) [14]. While a benefit was observed in patients with TP53 deletion, mutation, or both and in patients with unmutated immunoglobulin heavy-chain genes, patients with mutated IGHV showed no improvement of PFS. The CR rate was 49.5% for venetoclax and obinutuzumab vs. 23.1% in the standard arm. Three months after treatment completion, a higher proportion of patients were MRD negative in the investigational arm in the bone marrow (56.9% vs. 17.1%,  $P < 0.001$ ). All-cause mortality was 9.3% in the venetoclax-obinutuzumab group and 7.9% in the chlorambucil-obinutuzumab group (not significant). The overall survival was similar in both arms. The

CLL14 data suggest that while venetoclax-obinutuzumab is more effective (CR rate, MRD negativity), this does not improve survival or comorbidity of elderly patients with CLL. While a positive study overall, patients with mutated IGHV (constituting 40% of the study population) did not show improved PFS.

With the success of BTK and BCL2 inhibitors individually, investigators combined ibrutinib and venetoclax both in previously untreated high-risk and older patients with CLL and patients with relapsed CLL (see below). In a recently published study, patients received ibrutinib monotherapy (420 mg once daily) for 3 cycles, followed by the addition of venetoclax (weekly dose escalation to 400 mg once daily) [16]. Combined therapy was administered for 24 cycles in 80 patients (median age 65 years). With combined treatment, the proportions of patients who had complete remission (with or without normal blood count recovery) and remission with undetectable minimal residual disease increased over time. After 12 cycles of combined treatment, 88% of the patients had complete remission or complete remission with incomplete count recovery, and 61% had remission with undetectable minimal residual disease. While these data are preliminary, the combination of these 2 drugs will likely become the mainstay of treatment in CLL. Based on the different mechanism of action, side effect profile and complementary compartment activity, these results provide a glimpse to the future of CLL treatment. Current studies comparing the combination in multiple arms will likely change the landscape of CLL treatment (<http://www.dcllsg.de>).

## Relapse

Most current studies reported in relapsed CLL comprised patients relapsing after chemoimmunotherapy. Based on the success of novel agents and the availability of inhibitors in first-line, the treatment landscape is rapidly changing and it is important to consider type of pretreatment when relapse trials are reported. Conceptually, the mechanism of action of new agents is different from the era of chemotherapy and one should not be surprised if the patterns of the past (e.g. selection of p53 deficient clones with chemoimmunotherapy), are not repeated but new disease properties and «drivers» emerge.

In the randomized, open-label, phase 3 Murano trial, 389 patients were randomized to receive venetoclax for up to 2 years (from day 1 of cycle 1) plus rituximab for the first 6 months (venetoclax–rituximab group) or bendamustine plus rituximab for 6 months (bendamustine–rituximab group). The trial design did not include crossover to venetoclax plus rituximab for patients in the bendamustine–rituximab group and included patients with 17p deletion, in spite of the use of BR. After a median follow-up period of

23.8 months, the rate of investigator-assessed progression-free survival was significantly higher in the venetoclax–rituximab group (32 events of progression or death in 194 patients) than in the bendamustine–rituximab group (114 events in 195 patients); the 2-year rates of progression-free survival were 84.9% and 36.3%, respectively (hazard ratio for progression or death, 0.17;  $P < 0.001$ ) [17]. The benefit was maintained across all clinical and biologic subgroups, probably least surprising also including the subgroup of patients with chromosome 17p deletion; the 2-year rate of progression-free survival among patients with chromosome 17p deletion was 81.5% in the venetoclax–rituximab group versus 27.8% in the bendamustine–rituximab group, and the 2-year rate among those without chromosome 17p deletion was 85.9% versus 41.0% (hazard ratio, 0.19). The rate of grade 3 or 4 neutropenia was higher in the venetoclax–rituximab group than in the bendamustine–rituximab group, but the rates of grade 3 or 4 febrile neutropenia and infections were lower with venetoclax than with bendamustine, most likely by more effective disease control.

In a recently published BTK/BCL2 inhibitor combination trial in the UK [18] 53 patients with relapsed/refractory CLL were treated with 12 months of ibrutinib plus venetoclax and MRD negativity (fewer than one CLL cell in 10,000 leukocytes) was achieved in the blood of 28 (53%) and the marrow of 19 (36%) patients. Forty-seven patients (89%) responded, and 27 (51%) achieved a complete remission. After a median follow-up of 21.1 months, one patient progressed, and all patients were alive.

An extensive summary of the results of all relevant studies in relapsed CLL go beyond the scope of this article, but it appears that the differences of outcome based on treatment history are significantly reduced with the advent of very effective combination treatments exploiting therapies with different mechanism of action.

## BTK inhibitors

The success of BTK inhibitors has provided a path for development of further BTK inhibitors [19, 20]. There are two main driving forces including activity in BTK mutant disease and potentially optimized side effect profile of drugs. While we await data from head-to-head comparisons the increased repertoire of drug will provide an attractive trial landscape for patients to be counseled about.

## Allogeneic stem cell transplantation, Richter transformation and CAR-T cells

With the success of conventional CLL treatment and emergence of CAR-T cells, the indication for allogeneic stem cell transplantation has become a moving target.

Indications for allogeneic stem cell transplantation have been recently summarized, but the current treatment reality is that few patients receive transplants. The indication for allogeneic SCT in times of kinase and BCL2 inhibitors are based on expert opinion rather than data and at the same time, the generation of high quality – ideally trial – data becomes more challenging.

## Future developments

The availability of multiple active drug classes in CLL, which work by different mechanism of action, suggests that the disease will be curable. These developments call for the design of much larger trials similar to diseases such as Hodgkin's disease, powered to detect survival difference and more subtle differences in toxicity. These trials will be needed to progress beyond the currently emerging treatments in the light of long response and excellent overall outcome.

With the emergence of new resistance mechanisms to targeted drugs [5], CLL could develop into a model disease to optimal precision medicine as MRD assessment and single cell technology emerge. The future will likely include sensitive MRD measurements and assessment of sensitivity of clone remaining with emerging technology as drug response testing with the potential to develop optimal combination treatment «on the go» [21].

## References

- Hallek M, Furstenau M. How to approach CLL in clinical practice. *Hematol Oncol* 37 (Suppl 1): 38-42, 2019.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019 Jul 30. doi: 10.1002/ajh.25595. [Epub ahead of print].
- Zenz T, Mertens D, Stilgenbauer S. Biological diversity and risk-adapted treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 95: 1441-1443, 2010.
- Zenz T, Mertens D, Kuppers R, et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 10: 37-50, 2010.
- Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med* 370: 2286-2294, 2014.
- Duhren-von Minden M, Ubelhart R, Schneider D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature* 489: 309-312, 2012.
- Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 13944-13949, 2005.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131: 2745-2760, 2018.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376: 1164-1174, 2010.
- Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 28: 4473-4479, 2010.
- Botthcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 30: 980-988, 2012.
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 381: 432-443, 2019.
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 379: 2517-2528, 2018.
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380: 2225-2236, 2019.
- Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 370: 1101-1110, 2014.
- Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med* 380: 2095-2103, 2019.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 378: 1107-1120, 2018.
- Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol* 2019 Jul 11;JCO1900894. doi: 10.1200/JCO.19.00894. [Epub ahead of print].
- Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 374: 323-332, 2016.
- Byrd JC, Smith S, Wagner-Johnston N, et al. First-in-human phase 1 study of the BTK inhibitor GDC-0853 in relapsed or refractory B-cell NHL and CLL. *Oncotarget* 9: 13023-13035, 2018.
- Dietrich S, Oles M, Lu J, et al. Drug-perturbation-based stratification of blood cancer. *J Clin Invest* 128: 427-445, 2018.

## Correspondence:

Prof. Dr. Thorsten Zenz  
Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistr. 100  
8091 Zürich, Switzerland

## Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumorthherapie

### Online Angebot der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) und der Onkologiepflege Schweiz (OPS)

C. Rothermundt<sup>1</sup>, M. Haefner<sup>2</sup>, A. Margulies<sup>3</sup>, E. Rieder<sup>4</sup>, V. Zavadova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

<sup>2</sup> Praxis Onkologie, Bülach (ZH)

<sup>3</sup> Freischaffend, Zürich

<sup>4</sup> Institut für Pflege, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Winterthur

<sup>5</sup> Spitalapotheke, Kantonsspital Olten, Olten

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) und Onkologiepflege Schweiz (OPS)

#### Einleitung

Fortschritte in der Immuno-Onkologie (IO) haben die Behandlung vieler maligner Erkrankungen in den vergangenen 10 Jahren substantiell verändert und stellen mittlerweile einen wichtigen Pfeiler in der Onkologie dar [1-9]. Diese IO-Therapien werden, wie die meisten Zytostatika und monoklonalen Antikörper, intravenös appliziert. Zunehmend wichtig sind daneben orale Tumortherapien: beim Prostata- und Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, Kolonkarzinom, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) oder anaplastische Lymphomkinase (ALK) mutierten Lungenkrebs, beim multiplen Myelom und diversen anderen Tumorkrankheiten kommen immer mehr orale Medikamente zum Einsatz. Derzeit befinden sich 56 orale Krebsmedikamente mit Patentschutz auf dem U.S. amerikanischen Markt [10]. In der Schweiz sind 59 tumorwirksame orale Medikamente auf dem Markt und bis 2020 werden mindestens 25 neue orale Krebsmedikamenten (EMA und Swissmedic registriert) erwartet.

Als Vorteile der oralen tumorwirksamen Therapien wurden die Reduktion der Konsultation und das Wegfallen der intravenösen Applikationen [11] genannt sowie die Entlastung des Betreuungsteams [12]. Diese Aspekte haben sich jedoch mit zunehmender Erfahrung im klinischen Alltag relativiert: zum Nebenwirkungsmanagement sind insbesondere in der initialen Therapiephase mit Tabletten und Kapseln häufige klinische Kontrollen notwendig, um allfällige Dosismodifikationen vorzunehmen. Im Kontext dieser Kontrollen werden fast immer auch Laboranalysen durchgeführt, wozu eine Blutentnahme und somit auch ein venöser Zugang vonnöten sind. Teilweise sind Patienten von einem günstigeren Nebenwirkungsprofil oraler Therapien im Vergleich zu parenteralen Medikamenten überzeugt [13]. Diese Annahme ist falsch, da unter oraler Tumorthherapie andere und bisweilen die Lebensqualität stark beeinträchtigende Toxizitäten auftreten können, welche aufgrund ihrer

Chronizität besonders belastend sind: Fatigue, Inappetenz, Asthenie, Mucositis und Diarrhoe, um nur einige der konstitutionellen Nebenwirkungen zu nennen [14].

Eine zusätzliche Herausforderung bei oralen Tumortherapien stellt die Eigenverantwortung des Patienten dar. Um bei der oralen Tumorthherapie einen korrekten Behandlungsplan einhalten zu können, müssen die Patienten sehr gute Informationen zu den Medikamenten, der Galenik, dem Einnahmemodus sowie den erwünschten und unerwünschten Wirkungen erhalten. Ausserdem müssen sie lernen, die möglichen Symptome unerwünschter Wirkungen zu erkennen und richtig zu deuten, um adäquat reagieren und handeln zu können. Das Selbstmanagement tritt in den Vordergrund. Die Patienten und ihre Angehörigen müssen ein möglichst exaktes Einhalten des Medikamentenregimes erlernen, damit die richtige Dosis zur richtigen Zeit eingenommen wird. Dazu brauchen die Patienten auf ihre Bedürfnisse zugeschnittene Information und Unterstützung.

Der Begriff «Adhärenz» hat die Bezeichnung Compliance weitgehend ersetzt (Tab. 1).

Tab. 1. [15]

Compliance	Therapietreue Das Ausmass, mit welchem das Verhalten eines Betroffenen mit den therapeutischen Empfehlungen des Betreuungsteams übereinstimmt.
Adhärenz	Therapiemotivation Das Ausmass, mit welchem das Verhalten eines Betroffenen mit den therapeutischen Empfehlungen des Betreuungsteams übereinstimmt und er sich damit einverstanden erklärt.
Konkordanz	Übereinstimmung Partnerschaftliche Entscheidungsfindung zwischen Betroffenen und Betreuungsteams, aktiver Einbezug in den Behandlungsprozess.
Persistenz	Beharrlichkeit, Ausdauer Zeitspanne vom Therapiebeginn bis zum Abbruch/Stop

Studien zum Thema Adhärenz zeigen grosse Unterschiede bei der Definition und Messung von Adhärenz. Zudem wird die Adhärenz bei oralen Tumortherapien durch das Patientenverständnis, das Erinnerungsvermögen bezüglich der vom Arzt gegebenen Informationen, Therapie-dauer, psychologischen Stress und Patientenressourcen beeinflusst. Ein Review zur Adhärenz bei oralen Tumortherapien deutet darauf hin, dass Patienten eine Behandlungsschulung erhalten sollten, damit sie und ihre Unterstützer die Erkrankung und deren Behandlung besser verstehen lernen, um ein optimales Selbstmanagement zu erzielen und die Wirksamkeit der Therapie – durch verbesserte Adhärenz – zu steigern [16].

### Merkblätter zu oralen Tumortherapien und Projekt zur Mitarbeiterschulung

Die Arbeitsgruppe «Adhärenz bei oraler Tumortherapie» entwickelte mit Unterstützung der Schweizerischen Gesellschaft für medizinische Onkologie und der Onkologiepflege Schweiz Ansätze, damit Fachpersonen ihre Patientinnen und Patienten besser befähigen können, tumorwirksame Medikamente gemäss Verordnung korrekt und sicher einzunehmen. Zudem sollen Patientinnen und Patienten gezielte Information erhalten, um unerwünschte Wirkungen der Medikamente frühzeitig zu erfassen und darauf angemessen und prompt zu reagieren [17].

Folgende Leitziele standen am Anfang des Projektes:

- Erreichen einer hohen Adhärenz bei der Einnahme oraler Tumormedikamente;
- Entwicklung von Selbstmanagementfähigkeiten der Patientinnen und Patienten;
- Förderung der Sicherheit im Umgang mit den oralen Tumormedikamenten und beim Nebenwirkungsmanagement.

Zum Erreichen dieser Ziele wurden folgende Schritte gewählt:

- Verbesserung der individuellen Information und Beratung der Patientinnen und Patienten durch die behandelnde Ärztin, den Arzt und die zuständige Pflegefachperson gemäss den erarbeiteten fachlichen Grundlagen der Arbeitsgruppe;
- Bereitstellen und Abgabe von verständlichen Merkblättern zu oralen Tumormedikamenten [18], sowie der Informationsbroschüre «Medikamente zu Hause einnehmen – Orale Tumortherapie» der Krebsliga Schweiz [19].

Schwerpunkt unserer Tätigkeit als Arbeitsgruppe «Adhärenz bei oraler Tumortherapie» ist die Erstellung von Merkblättern zu den in der Schweiz verfügbaren oralen Tumortherapien. Auf unserer Internetseite <https://oraletumorthherapie.ch/> finden sich derzeit 71 Merkblätter in deutscher, 50 Merkblätter in französischer und 10 Merkblätter in italienischer Sprache. 12 neue Merkblätter werden in Kürze online erscheinen. Weitere Übersetzungen ins Französische und Italienische sind ebenfalls geplant.

Zudem stehen auf dieser Plattform auch weitere Ressourcen zur Verfügung: Literatur zum Fachwissen und Links zu relevanten anderen Internetseiten.

### Referenzen

1. Nghiem PT, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 374: 2542-2552, 2016. doi:10.1056/NEJMoa1603702.
2. Wolchok JD, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 377: 1345-1356, 2017. doi:10.1056/NEJMoa1709684.
3. Le DT, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357: 409-413, 2017. doi:10.1126/science.aan6733.
4. Antonia SJ, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379: 2342-2350, 2018. doi:10.1056/NEJMoa1809697.
5. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 378: 1277-1290, 2018. doi:10.1056/NEJMoa1712126.
6. Schmid P, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 379: 2108-2121, 2018. doi:10.1056/NEJMoa1809615.
7. Mok TSK, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 393: 1819-1830, 2019. doi:10.1016/s0140-6736(18)32409-7.
8. Motzer RJ, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380: 1103-1115, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1816047.
9. Rini BI, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380: 1116-1127, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1816714.
10. <https://www.ascopost.com/issues/january-25-2019/the-potential-of-value-based-prescribing-in-oncology/>.
11. Cassidy J. Benefits and drawbacks of the use of oral fluoropyrimidines as single-agent therapy in advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 5 (Suppl 1): S47-S50, 2005.
12. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol* 19: 212-222, 2008. doi:10.1093/annonc/mdm285.
13. Palmieri FM, Barton DL. Challenges of oral medications in patients with advanced breast cancer. *Semin Oncol Nurs* 23: S17-S22, 2007. doi:10.1016/j.soncn.2007.10.004.
14. Eisen T, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 104: 93-113, 2012. doi:10.1093/jnci/djr511.
15. Cramer JA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 11: 44-47, 2008. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
16. Bassan F, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care* 23: 22-35, 2014. doi:10.1111/ecc.12124.
17. Rothermundt C, Bachmann I, Häfner M, Margulies A, Rieder E. Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumortherapie. *Schweiz Med Forum* 11: 276-278, 2011.
18. <http://www.oraletumorthherapie.ch>.
19. <https://oraletumorthherapie.ch/wp-content/uploads/krebsmedikamente-zu-hause-einnehmen.pdf>.

### Korrespondenz:

PD Dr. med. Christian Rothermundt, Leitender Arzt  
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Departement Innere Medizin  
Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen  
[christian.rothermundt@kssg.ch](mailto:christian.rothermundt@kssg.ch)

## Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumorthherapie

### Evaluation eines multizentrischen Programms mit Schulung für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachpersonen zur Beratung von Patientinnen und Patienten 2012–2016

C. Rothermundt<sup>1</sup>, I. Bachmann-Mettler<sup>2</sup>, M. Haefner<sup>3</sup>, A. Margulies<sup>4</sup>, E. Rieder<sup>5</sup>, M. Schmid<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

<sup>2</sup> Onkologiepflege Schweiz, Zürich

<sup>3</sup> Praxis Onkologie, Bülach (ZH)

<sup>4</sup> Freischaffend, Zürich

<sup>5</sup> Institut für Pflege, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Winterthur

<sup>6</sup> Evaluation & Gesundheitsforschung, Glarus

Finanzielle Unterstützung der Evaluation durch Hotz-Stiftung

In den Jahren 2012 – 2016 wurden an 12 Schweizer onkologischen Kliniken und Praxen im Rahmen eines Projekts Schulungen für Pflegefachpersonen, Ärztinnen und Ärzte durchgeführt und Anpassungen der Abläufe im klinischen Alltag vorgenommen, um eine zusätzliche Information und Beratung der Patienten durch Pflegefachpersonen zu ermöglichen. Inhalte der Schulungen mit 3 Modulen (12 Stunden) waren:

- Grundlagen zu Adhärenz und oraler Tumorthherapie;
- Überblick orale Tumorthherapie;
- Adhärenz und Kommunikation: Grundsätze der Information und Beratung.

Das Projekt wurde durch die unabhängige Fachstelle für Evaluation & Gesundheitsforschung in Glarus unter Leitung von Dr. Margareta Schmid evaluiert. Wissenschaftlich ausgearbeitet wurden einerseits der Nutzen und die Zufriedenheit der Schulungsteilnehmenden, die resultierende Beratungskompetenz, der zeitliche Aufwand pro Beratung und die möglichen Erfolgsfaktoren und Barrieren, andererseits auf Ebene der Patientinnen und Patienten die Adhärenzprobleme, Hilfsmittel und Unterstützung bei Adhärenzproblemen und die Zufriedenheit und der Nutzen der Beratungen zu oralen Tumorthapien.

#### Methode und Instrumente

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe «Adhärenz bei oraler Tumorthherapie» wurden Fragebogen sowie Selbsteinschätzungsskalen zur Beratungskompetenz für die Schulungsteilnehmenden entwickelt. Zur Beurteilung der Beratung und der Zufriedenheit mit derselben durch die Patientinnen und Patienten wurde wiederum gemeinsam mit der Arbeitsgruppe ein schriftlicher Fragebogen entwickelt.

#### Datenanalyse

Die eingegangenen schriftlichen Fragebogen wurden mit Epi Info erfasst. Die Datenanalyse der anonymisierten Daten erfolgte mit SPSS Statistics 21 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Für jedes Item wurden Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Jeder teilnehmenden Institution wurden die eigenen Ergebnisse in einem individuellen Dokument zur Verfügung gestellt.

#### Ergebnisse

##### Ebene Gesundheitspersonal

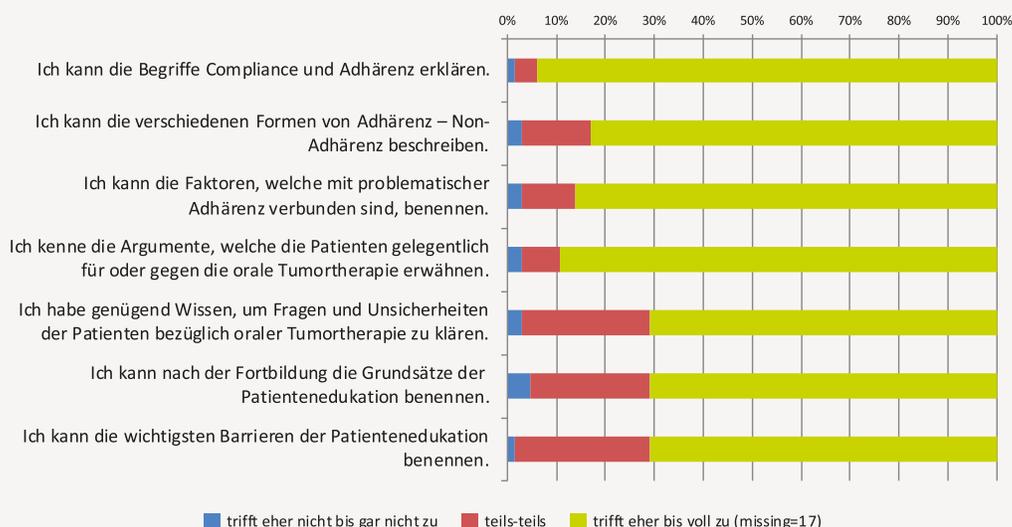
Insgesamt nahmen 82 Fachpersonen aus 8 der insgesamt 12 Institutionen (Spitäler Thun, Brig, Chur, Burgdorf, Basel, Olten, Onkologie Praxis in Bülach sowie das Onkozentrum Hirslanden Zürich) an der Evaluation teil. Die anderen Organisationen hatten zum Zeitpunkt der Evaluation das Projekt noch nicht abgeschlossen.

Bei der generellen Bewertung der Fortbildungsmodule fiel auf, dass die interdisziplinäre Zusammensetzung von 80% der Teilnehmenden begrüsst wurde, da dies Einblick in die unterschiedlichen Schwerpunkte der Patientenberatung ermöglichte. Für 20% der Teilnehmenden stellte die gemeinsame Schulung von Pflegefachpersonen und Ärztinnen/Ärzten jedoch ein Hindernis dar, sich vorbehaltlos äussern zu können.

Etwa 80% der Teilnehmenden waren der Meinung, sie hätten in der Fortbildung Inhalte erlernt, die sie auch in der täglichen Praxis einsetzen und die Fortbildung habe sie motiviert, Patienten über Adhärenz zu informieren und zu beraten. Insgesamt waren 50% der Teilnehmenden nach Abschluss der Fortbildung der Meinung, die Fortbildung hätte sie als Berater/in von Patienten mit oraler Tumorthherapie ausreichend vorbereitet und die Fertigkeiten in der Gesprächsführung seien durch die Fortbildung verbessert worden, für weitere 40% traf dies zum Teil zu.

Abb. 1.

## Nutzen der Fortbildung: Adhärenz und Patientenedukation N=82



Sehr positiv bewerteten die Teilnehmenden das erworbene Wissen in Bezug auf die Begrifflichkeiten, die verschiedenen Formen und die Faktoren problematischer Adhärenz. Die Mehrheit der Fachpersonen schätzte ihr Wissen als genügend ein, nach der Fortbildung die Grundsätze der Patientenedukation und die wichtigsten Barrieren zu benennen und Fragen und Unsicherheiten mit den Patienten zu klären. Die Mehrheit der Teilnehmenden sah sich in der Lage, zusammen mit den Patienten konkrete Lösungsmöglichkeiten für die Verbesserung der Adhärenz zu erarbeiten (Abb. 1).

Obwohl der Mehrheit der Teilnehmenden der Rollenwechsel zwischen Arzt/Ärztin und Pflegefachpersonen durch die Fortbildung klar geworden ist, war über die Hälfte der Teilnehmer der Meinung, dass insgesamt die Rollen von Ärztin/Arzt und Pflegefachpersonen im Kontext der Beratung während der Projektphase nicht ausreichend diskutiert wurden.

Offensichtlich stellt das Wissen um die verschiedenen Medikamente, ihre Wirkmechanismen und potentiellen Nebenwirkungen eine Herausforderung dar und es fehlt einigen Teilnehmenden an der notwendigen Sicherheit (Abb. 2).

Die erworbenen Kommunikationskompetenzen werden von der Mehrzahl der Teilnehmer als gut bis sehr gut eingeschätzt. Über 90% sind der Meinung in der Lage zu sein, ein Gespräch so zu führen, dass der Patient sich verstanden fühlt. 80% der Teilnehmenden fühlen sich sicher

oder eher sicher, die Patienten unterstützen zu können, ihre Ressourcen und ihre Barrieren zu erkennen und die Motivation des Patienten einschätzen zu können.

### Ebene Patientinnen und Patienten

Fünf Institutionen haben die Beratung der Patienten entsprechend den vorgegebenen Grundlagen der Arbeitsgruppe im Evaluationszeitraum durchgeführt und die Beratungen der Patientinnen und Patienten erfasst. Gesamthaft wurden die Daten von 456 Patienten mit oraler Tumorthherapie ausgewertet (Tab. 1).

### Medizinische und demographische Fakten

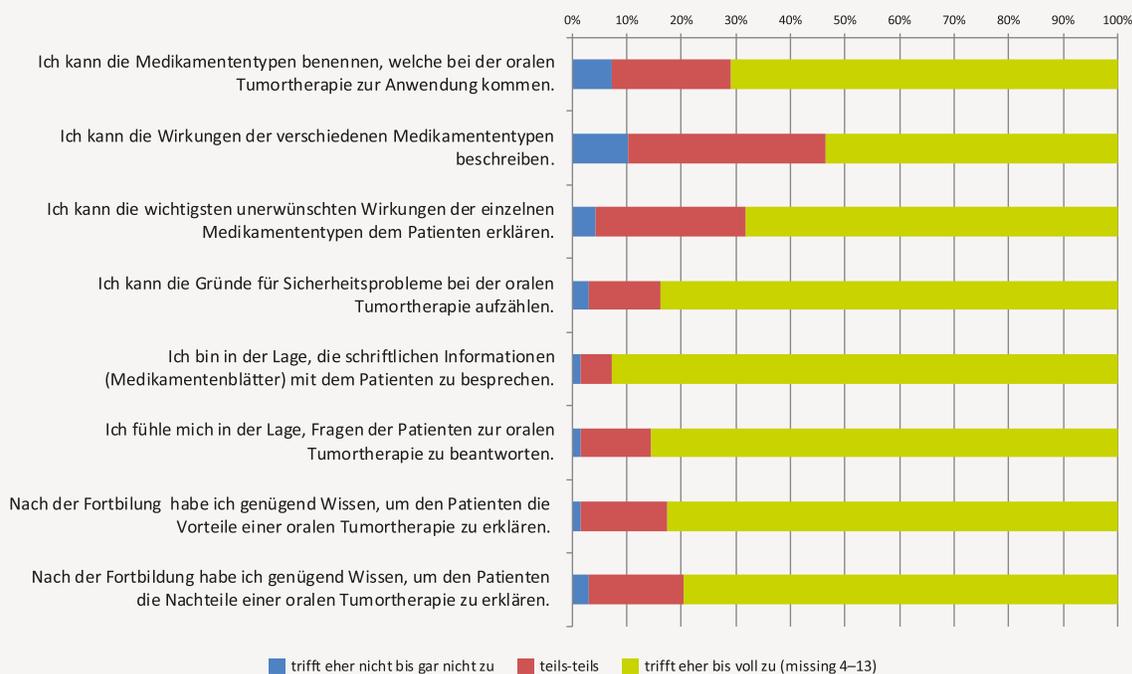
Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug zwischen 66 und 70 Jahre mit einem Maximalalter von 92 Jahren; das der weiblichen Patienten zwischen 59 und 68 Jahre mit einem Maximalalter von 94 Jahren. Im Rahmen des Projekts waren die am häufigsten mit oralen Medikamenten behandelten Erkrankungen: gastrointestinale Tumoren (34%), gefolgt von myeloproliferativen und myelodysplastischen Erkrankungen sowie Non-Hodgkin und Hodgkin-Lymphomen (24%), Prostatakarzinom (13%), Lungenkarzinom (9%), Mammakarzinom (7%) und Tumoren von Gehirn und zentralem Nervensystem (5%).

### Beratungszeit

Die Beratungszeit für die erste Beratung betrug über die fünf Institutionen im Mittel 20 Minuten (Range 17 - 26 Minuten), die Zeit für die zweite Beratung im Mittel 11 Minuten (Range 6.5 - 14 Minuten).

Abb. 2.

**Nutzen der Fortbildung: Medikamente – Indikationen, Wirkungen und unerwünschte Wirkungen N=82**



**Adhärenzprobleme**

Als Adhärenzprobleme konnten aus den Fragebögen folgende Aspekte extrahiert werden: Vergesslichkeit, Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten, durch die Diagnose bedingte Einschränkungen oder Wesensveränderungen, grosse Tablettenformate und Angst vor Nebenwirkungen.

**Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Beratung**

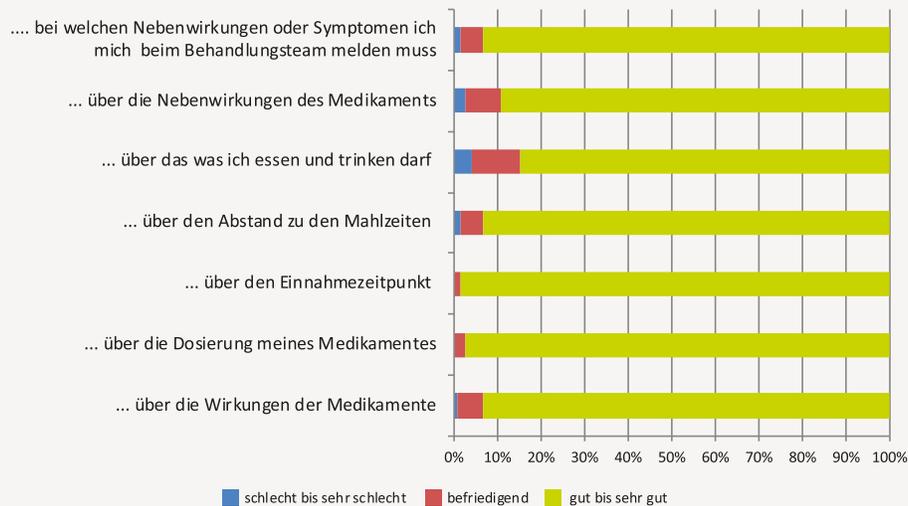
Gesamthaft nahmen aus den fünf Institutionen 123 Patientinnen und Patienten an der Befragung zur Zufriedenheit mit der Adhärenz Beratung teil. Die Patientinnen und Patienten beurteilten die Qualität der erhaltenen Information zur Einnahme der Medikamente sehr positiv.

Tab. 1.

Spital/Onko-Zentrum Nr.	Beratene Patienten im Zeitraum der Umsetzung	Anteil je Onko-Zentrum	Anzahl eingegangene Fragebogen	Rücklauf Fragebogen je Onko-Zentrum
1	76	17%	27	36%
2	11	2.4%	3	27%
3	89	20%	14	16%
4	67	15%	28	42%
5	215	47%	51	24%
Gesamt	456	100%	123	27%

Abb. 3.

**Qualität der Information N=123**  
**Mein Behandlungsteam (Arzt/Pflegende) hat mich informiert ....**



Über die Wirkungen der Medikamente, die Dosierung und den Einnahmezeitpunkt wurden fast alle Patienten gut bis sehr gut informiert. Es besteht noch Verbesserungspotential bei den Informationen einerseits zum Einnahmezeitpunkt der Medikamente und andererseits zu zulässigen Nahrungsmitteln und Getränken. Zudem wurden die Nebenwirkungen nicht immer genügend verständlich kommuniziert (Abb. 3).

Das durch die Beratung gewonnene Wissen und die Kompetenzen der Patienten wurden ebenfalls positiv bewertet. Die Mehrzahl gab an, sich bei Beschwerden an die Anweisungen des Behandlungsteams zu halten. Die Kompetenz, selbst etwas gegen Nebenwirkungen zu tun, wurde jedoch von einem Viertel der Patienten als unzureichend bewertet. Insgesamt war aber die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Beratung hoch. Insbesondere bewerteten die Patienten die ihnen zugestandene Zeit, die Verständlichkeit der Erklärungen und die Möglichkeit, Fragen zu stellen, sehr positiv. Fast 100% schätzten die Medikamentenblätter für die Einnahme der Medikamente als sehr nützlich ein. Für den Umgang mit Nebenwirkungen erachteten 55% der Befragten die Merkblätter als hilfreich, 40% als teilweise hilfreich.

#### **Persönliche Beurteilungen der Patientinnen und Patienten**

Im Rahmen der ärztlichen Beratung wurden insbesondere die Informationen zu Krankheit, Medikamentenwirkung, Behandlungsdauer und Verlauf von den Patienten geschätzt, sowie die gute, verständliche bzw. neutrale und

sachliche Erklärung. Offenheit, Ehrlichkeit, Vertrauen waren Aspekte, welche bei den Ärztinnen und Ärzten häufig als relevant beschrieben wurden. Im Kontext des Pflegegesprächs hoben die Patienten Menschlichkeit, Einfühlbarkeit und Zuwendung hervor.

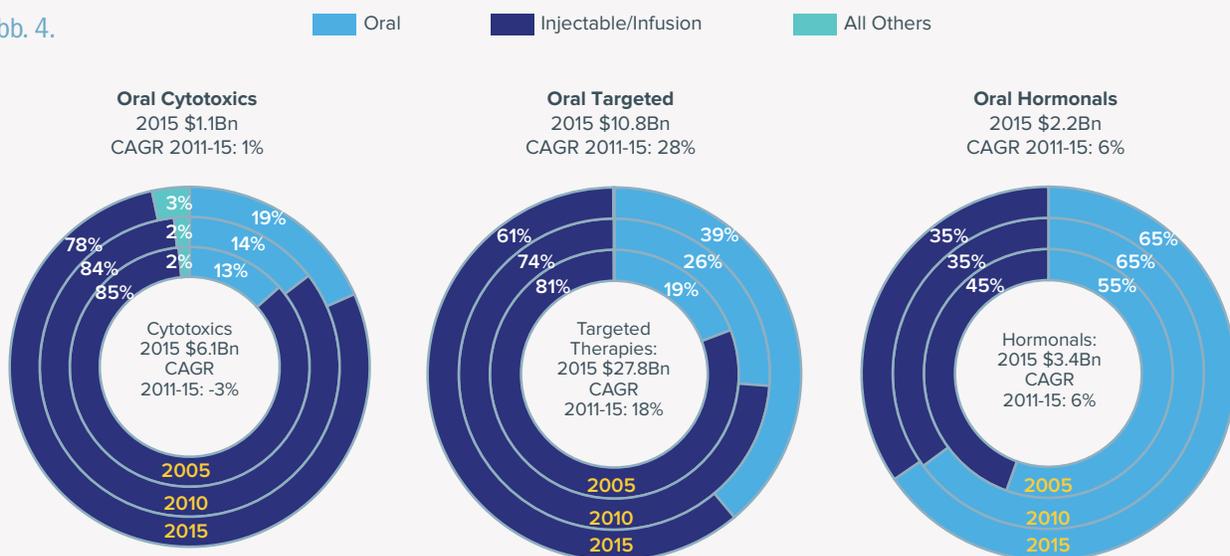
#### **Diskussion**

Unter den 171 neuen Arzneistoffen der vergangenen fünf Jahre auf dem deutschen Markt waren 47 Tumortheraeutika, 28 der neuen Krebsmedikamente werden oral eingenommen [1]. Nahezu 40% der Gesamtkosten für zielgerichtete Tumortheraeutika in den U.S.A. rührten 2015 vom Einsatz oraler Formulierung her, 2005 betrug der Kostenanteil noch 19% und 2010 26%. Das widerspiegelt eine Verschiebung bei den neuen Therapien zu Substanzen, welche vom Patienten selbständig zuhause eingenommen werden können gegenüber Injektionen und Infusionen, welche stationär oder ambulant verabreicht werden [2] (Abb. 4).

Hormontherapien haben historisch meistens eine orale Formulierung, sie werden als adjuvante und palliative Therapie bei Brustkrebs verwendet oder auch in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation des Prostatakarzinoms. Gerade im Bereich Prostatakarzinom hat es in den vergangenen Jahren eine erhebliche Ausweitung des Einsatzes oraler Hormontherapien gegeben und dieser Trend wird anhalten [3-11].

Die Information und Begleitung von Tumorpatienten mit oralen Therapien hat eine grosse Bedeutung. Ärztinnen/Ärzten und Pflegefachpersonen kommt damit eine wachsende Verantwortung zu: Individuelle Einnahmepläne

Abb. 4.



Source: IMS Health, MIDAS, Q4 2015, IMS Institute for Healthcare Informatics, May 2016

müssen mit den Betroffenen ebenso besprochen werden wie detaillierte Anweisungen zum Umgang mit den Medikamenten. Es muss auch auf arzneispezifische Besonderheiten eingegangen werden: so spielen beispielsweise Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten [12] oder mit Nahrungsmitteln eine grosse Rolle. Bei vielen dieser Wirkstoffe beeinflusst Nahrung die Geschwindigkeit und das Ausmass, mit dem die Substanz aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Bei der Therapietreue ist das Spektrum von Non-Adhärenz bis zur Über-Adhärenz gross.

Faktoren, die mit einer schlechten Adhärenz assoziiert sind, können in verschiedene Kategorien eingeteilt werden: Patient, Krankheit, Therapie, Gesundheitssystem.

Patient
Alter (jünger und älter), Zivilstand (unverheiratet), Depression, wahrgenommene geringe Notwendigkeit der Behandlung
Krankheit
Komorbiditäten, fortgeschrittenes Tumorstadium, Lymphknoten-Status
Therapie
Hohe Dosis, mehr Nebenwirkungen
Gesundheitssystem
Hoher Selbstbehalt oder Kostenbeteiligung [13]

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 90 Patienten (chronische myeloische Leukämie, Nierenzellkarzinom, Lungenkrebs und Brustkrebs) fand sich eine höhere Adhärenz, bei grösserer Therapie-Zufriedenheit und geringerer Belastung des Umfelds. Die Autoren postulieren, dass Massnahmen zur Verbesserung der Patienten-Ärzte Kommunikation und Verminderung der gefühlten Belastung des Umfelds die Adhärenz bei oralen Tumortherapien verbessern könnte [14].

In einem systematischen Review wurden 12 Studien beurteilt, in denen Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz bei oraler antineoplastischer Therapie bei Patienten mit diversen malignen Erkrankungen analysiert worden waren. Die Interventionen hatten unterschiedliche Formate, wie Edukation, Therapie Monitoring, Apotheken gestützte Programme, Beratungsprogramme, Einsatz von Dosierhilfen und automatisierte Stimmen-Antwort Systeme. Nur fünf dieser Studien waren randomisiert und keine ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe [13].

In einer neueren Übersichtsarbeit wurden 7 Interventionen mit statistisch signifikanter Verbesserung der Adhärenz diskutiert: 3 Studien mit Telefonanrufen des Pflegepersonals beim Patienten einige Tage nach Therapiebeginn, 2 Studien mit standardisierten Protokollen zum Nebenwirkungsmanagement. Interventionen mit Technologieeinsatz für Behandlungsteam-Patienten Kontakte (Videobeobachtung, automatisierte Stimmen-Antwort Systeme und Textnachrichten) waren nicht effektiv.

Daten in diesem Review deuten darauf hin, dass Interventionen mit edukativem Charakter die Adhärenz verbessern könnten [15].

Es bedarf ganz klar weiterer Anstrengungen, um methodologisch gute, prospektive randomisierte Studien in größeren Patientenkollektiven durchzuführen, um nicht nur Adhärenz als solche zu messen, sondern auch relevante Endpunkte wie Lebensqualität, Symptome, Nebenwirkungen, sowie Krankheitskontrolle und Gesamtüberleben [16].

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe der SGMÖ und OPS hat den Bedarf an spezifischer Beratung von onkologischen Patientinnen und Patienten mit oraler Tumortherapie aufgenommen, um die orale Tumortherapie in der Schweiz zu verbessern. 2010 initiierte die Arbeitsgruppe das Projekt «Adhärenz und Sicherheit bei oraler Tumortherapie». Die Zielsetzungen des Projektes beinhalteten die Verbesserung der individuellen Information und Beratung der Patientinnen und Patienten durch den behandelnden Arzt, die Ärztin und die zuständige Pflegefachperson. Um dies zu erfüllen, erarbeitete die Arbeitsgruppe die fachlichen Grundlagen, stellte verständliche Merkblätter zu oralen Tumormedikamenten bereit sowie eine Informationsbroschüre «Orale Tumortherapie» der Krebsliga Schweiz für die Patientinnen und Patienten [17]. Um die oft noch vorhandenen Lücken bei den Kompetenzen und Fertigkeiten zur Durchführung der Patientenberatung zu schliessen, entwickelte die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Fachpersonen eine Schulung für Ärzte, Ärztinnen und Pflegende in onkologischen Ambulatorien und Arztpraxen. Die Schulung beinhaltete drei Module zu Adhärenz und Patientenschulung, Fachwissen zu den Medikamenten sowie zur Kommunikation über Adhärenz basierend auf den Grundsätzen der wertschätzenden, motivierenden Gesprächsführung.

Die Evaluation der Fortbildungsmodule an verschiedenen Schweizer onkologischen Institutionen zeigt die Wichtigkeit und Notwendigkeit des Schulungsprogramms für das Fachpersonal. Es fand eine Sensibilisierung zum Thema Adhärenz statt.

Während der Umsetzungsphase des Projekts haben sich durch die gemeinsame Planung und Vereinbarung zwischen Ärztinnen/Ärzten und Pflegefachpersonen die gegenseitige Wertschätzung und das gegenseitige Verständnis positiv entwickelt. Zudem ist daraus ein guter Erfahrungsaustausch unter den teilnehmenden Institutionen entstanden. Diese informellen Aspekte können aber nicht die für eine erfolgreiche Beratung definierten Abläufe und festgelegte Zeitfenster sowie eine klare Aufgabenteilung zwischen der ärztlichen und der pflegerischen Patienteninformation und Beratung ersetzen. Die Schulung und die neuen Abläufe erlauben eine gezielte, ressourcenorientierte Beratung der Patientinnen und Patienten. Die Pflegenden können durch das erweiterte Wissen

zu den Therapien den Patientinnen und Patienten auch telefonisch Auskunft geben und das Selbstmanagement zuhause unterstützen.

## Referenzen

1. <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2018/fk16-steigender-absatz-orale-tumortheraeutika-krebs.php>.
2. Global Oncology Trend Report - A Review of 2015 and Outlook to 2020. (IMS - Institute for Healthcare Informatics, 2016).
3. de Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364: 1995-2005, 2011. doi:10.1056/NEJMoa1014618.
4. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367: 1187-1197, 2012. doi:10.1056/NEJMoa1207506.
5. Beer TM, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371: 424-433, 2014. doi:10.1056/NEJMoa1405095.
6. Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 16: 152-160, 2015. doi:10.1016/s1470-2045(14)71205-7.
7. James ND, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 377: 338-351, 2017. doi:10.1056/NEJMoa1702900.
8. Hussain M, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 378: 2465-2474, 2018. doi:10.1056/NEJMoa1800536.
9. Davis ID, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381: 121-131, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1903835.
10. Chi KN, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381: 13-24, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1903307.
11. Fizazi K, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 380: 1235-1246, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1815671.
12. Parsad S, Ratain MJ. Drug-Drug Interactions With Oral Antineoplastic Agents. *JAMA Oncol* 3: 736-738, 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3323.
13. Greer JA, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *Oncologist* 21: 354-376, 2016. doi:10.1634/theoncologist.2015-0405.
14. Jacobs JM, et al. Patient Experiences With Oral Chemotherapy: Adherence, Symptoms, and Quality of Life. *J Natl Compr Canc Netw* 17: 221-228, 2019. doi:10.6004/jnccn.2018.7098.
15. Zerillo JA, et al. Interventions to Improve Oral Chemotherapy Safety and Quality: A Systematic Review. *JAMA Oncology* 4: 105-117, 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0625.
16. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 40: 102-108, 2014. doi:10.1016/j.ctrv.2013.07.004.
17. <https://oraleumtherapie.ch/wp-content/uploads/krebsmedikamente-zu-hause-einnehmen.pdf>.

## Korrespondenz:

PD Dr. med. Christian Rothermundt, Leitender Arzt  
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Departement Innere Medizin  
Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen  
christian.rothermundt@kssg.ch

## L'oncologie au centre hospitalier du Valais romand

Sandro Anchisi, Chef de service, Service d'oncologie, Hôpital du Valais – CHVR, Sion



Photo 1. Hôpital de Sierre.



Photo 2. Hôpital de Martigny.

Le centre hospitalier du Valais romand (CHVR) se répartit sur les sites de St-Maurice, Martigny, Sion, Sierre et Montana. Il collabore étroitement avec l'institut central des hôpitaux (ICH) au sein de l'hôpital du Valais (HVS) pour la prise en charge des pathologies malignes. En dehors des thérapies intensives avec auto ou allogreffe, des études de phases I et de la chirurgie de l'œsophage, du pancréas et en partie du foie, toutes les activités habituelles d'oncologie sont assurées par le CHVR avec le soutien de l'ICH. L'essentiel de l'activité oncologique est effectué sur le site de Sion (photo de couverture): oncologie ambulatoire et hospitalière, radio-oncologie, chirurgie oncologique, radiologie interventionnelle et médecine nucléaire (CHVR), ainsi qu'hématologie et pathologie (ICH).

Des activités de proximité sont développées sur les sites de Sierre (photo 1) et Martigny (photo 2): consultations et thérapies ambulatoires d'onco-hématologie, de psycho-oncologie et de diététique. La pharmacie de l'ICH assure la préparation centralisée des cytostatiques prescrits par voie électronique (S Evéquo, pharmacienne) selon les meilleurs standards de sécurité, avec cependant une grande souplesse d'organisation. En effet, il est possible de déci-

der d'une thérapie intraveineuse sur tous les sites le matin même de son administration, ceci afin de ne pas imposer des contraintes supplémentaires aux patients.

### Le patient au centre

Le travail interdisciplinaire et la prise en charge des patients en réseau caractérisent le développement de l'oncologie au sein du CHVR depuis de nombreuses années. La collaboration avec les médecins traitants et les soins à domicile a été renforcée et structurée par le projet ResOnco [1]. L'étude réalisée en 2012 montre que 6 patients sur 10 sont véhiculés par un proche pour les thérapies intraveineuses et/ou que 5 fois sur 10 une suppléance à domicile doit être organisée [2]. Nous avons évalué que pour ces prestations, l'absence cumulée du lieu de travail atteint 2 ans pour les aidants. Suite à nos résultats, nous avons obtenu en 2014 le soutien financier de la fondation Fond'Action afin de co-construire avec les représentants des médecins traitants, des centres médico-sociaux, des infirmières libérales et des associations de patients, un modèle de prise en charge favorisant les soins de proximité. Dès 2016, une

infirmière formée à la pratique avancée assure la coordination des soins de proximité. Comparé à la pratique antérieure, en 2017, nous avons pu éviter 800 déplacements du domicile au service d'oncologie de Sion pour: ablation de la perfusion ambulatoire par le soignant de proximité formé (273) – report de la chimiothérapie en raison de valeurs de laboratoire réalisé chez le médecin traitant ou à domicile, le jour avant le traitement (49) – administration de thérapies sous cutanées (23) - organisation d'exams de laboratoire de suivi (517). Son extension sur les sites de Martigny et Sierre permet actuellement d'organiser 60 soins de proximité par semaine en moyenne. ResOnco permet de limiter les déplacements des patients et leurs impacts négatifs sur la qualité de vie et les coûts indirects. L'intégration du médecin traitant au réseau de prise en charge du patient est également grandement améliorée. Cette organisation novatrice a reçu en 2017 le 1<sup>er</sup> prix lors du congrès annuel des infirmières en oncologie Suisse à Berne (I Crettol) et le 1<sup>er</sup> prix du concours de la société médicale du Valais «interprofessionnalité Valais».

Afin d'améliorer encore le suivi des patients traités par thérapies ciblées orales [3], le projet OncOral a été mené dès avril 2018 avec le soutien de Fond'Action. Une étude sur les thérapies orales chez les patients âgés a démontré que ceux-ci se sentent isolés à domicile face à la gestion de ces thérapies. Nous avons dès lors participé à l'étude menée par le service d'oncologie de Coire [4] et, suite à cela, 4 infirmières se sont formées au suivi des patients traités par anticancéreux oraux à Paris en 2015 et Lyon en 2019. Les buts d'OncOral sont de faciliter le parcours de soins et de sécuriser la prise des thérapies orales au domicile, de promouvoir pour le patient une meilleure réactivité en cas d'apparition de symptômes pouvant être graves et une meilleure observance de la thérapie.

Une collaboration étroite avec la ligue valaisanne contre le cancer (LVCC) permet une présence hebdomadaire des assistantes sociales sur les sites de Sion et Martigny. La coordination du réseau de réadaptation [www.oncoreba-vs.ch](http://www.oncoreba-vs.ch), mis sur pied dès 2009 grâce au soutien de la ligue suisse, est effectué par la LVCC avec un numéro de téléphone dédié. Un groupe de réentraînement à l'effort est mené par le service de physiothérapie de Martigny.

Un colloque psychosocial réuni une fois par semaine les soignants du service d'oncologie, des assistantes sociales de la LVCC, des psycho-oncologues du service de psychiatrie de liaison (Dre N Bonvin Mullor), et l'équipe mobile des soins palliatifs (EMSP), autour des situations complexes psycho-sociales ou palliatives.

Ces développements n'auraient pas été possibles sans l'adhésion de toute l'équipe médicale et infirmière d'oncolo-

gie, et l'appui constant depuis de nombreuses années de MC Hug, infirmière responsable du pôle oncologie.

## Une approche pluridisciplinaire en réseau

Plus de 1600 colloques pluridisciplinaires hebdomadaires ont réuni en 2018 oncologie, radio-oncologie, pathologie et radiologie avec les chirurgiens et spécialistes d'organe, selon les règles établies. Le service de pathologie (Dr C Girardet) joue un rôle central dans le niveau de qualité atteint, il offre des prestations d'immunohistochimie et d'analyse moléculaire de pointe. Le plus souvent, la prise en charge des patients est discutée au préalable, ceci est la règle pour l'ORL (Dr S Bouayed) et la chirurgie thoracique (Dr M Christodoulou) et lorsqu'un concept thérapeutique multimodal est requis: chirurgie générale et digestive (Dr G Boumediene), neurochirurgie (Dr JY Fournier), gynécologie (Prof D Huber). Un colloque d'urologie se tient tous les 15 jours (Dr N Defabiani). Les services d'oncologie et radio-oncologie se réunissent une fois par semaine pour la coordination des soins des thérapies combinées. Depuis 2018, le Dr I Fournier chirurgien coordonne le colloque hebdomadaire du carrefour hépato-bilio-pancréatique et assure les liens universitaires dans le domaine de la chirurgie MHS.

Dans ce domaine ou lors de cancers rares, le CHVR a la volonté de développer des prestations de proximité, comme le bilan préopératoire, le suivi postopératoire et la coordination des soins lors de consultations spécialisées et de tumor boards parfois communs avec les centres de références. Ceci est rendu possible par l'expertise et les prestations offertes en - radiologie (Dr C Constantin) scanner, IRM, biopsies et radiofréquences sous guidage radiologique, avec fusion d'images si nécessaire, (chimio) embolisation – vertébroplastie (Dr D San Millan) - médecine nucléaire (Dr M Kamel) PET scan FDG et choline, octreoscan, scintigraphie osseuse - gastro-entérologie (PD Dr C Mottet et Dr P Hiroz) ERCP, écho-endoscopie – hépatologie (Dr P Renard) - pneumologie (Prof PO Bridavaux) EBUS, épreuves fonctionnelles. Une consultation d'oncogénétique (Dre V Membrez) est menée à l'ICH avec le soutien du Prof PO Chappuis de Genève.

Grace à une excellente collaboration, le registre des tumeurs (Dre I Konzelman) de l'observatoire cantonal a pu réaliser plusieurs publications portant sur la trajectoire des patients au niveau cantonal (cancer du sein, colorectal et des poumons) afin d'identifier des points d'amélioration des pratiques médico-chirurgicales et collaboratives [5].

Le centre participe au tumorboard moléculaire du réseau romand d'oncologie. Des patients sont régulièrement adressés

aux centres universitaires pour des 2<sup>èmes</sup> avis (systématique lors de sarcomes), des thérapies spécifiques (chirurgie MHS, radiothérapie métabolique, etc...) ou des études cliniques. Plusieurs médecins cadres ont des positions académiques ou des activités souvent hebdomadaires au sein de services universitaires (HUG, CHUV, Inselspital).

Le CHVR est une centre régional SAKK depuis 2007 et participe activement à la recherche clinique avec le soutien de 3 infirmières (1,5 EPT) qui assurent la gestion des études cliniques et des thérapies off label.

## Spécificité des services

Chaque service du CHVR est hiérarchiquement indépendant avec un lien direct à la direction (Prof R Bouali médecin, Mme H Hertzog infirmière, E Caloz directeur). Ils sont parfois réunis au sein de pôles comme le pôle d'oncologie (oncologie médicale, soins palliatifs et dermatologie).

### *Oncologie-médicale*

Le service est reconnu comme centre B de formation et prend en charge 900 nouveaux cas/an en moyenne. L'activité médicale (4,2 EPT cadres, 3,6 EPT juniors) tend à se spécialiser en particulier pour les tumor boards. Ceci est illustré par la mise sur pieds, depuis 2017, d'une consultation d'oncologie-dermatologie hebdomadaire à Sion permettant une meilleure prise en charge des complications dermatologiques. Le Dr L Parmentier, dermatologue, effectue des consultations communes avec le Dr G Berthod qui est également médecin agréé en oncologie au CHUV. En 2018, plus de 60 patients avec mélanome ont été suivis

dont 9 en thérapie adjuvante lors de stade III et 39 traités en situation métastatique. Le service participe à une étude internationale d'immunothérapie adjuvante lors de mélanome de stade II. Le Dr Parmentier collabore à des projets de recherche sur le carcinome basocellulaire avec l'UNIGE [6] et sur le mélanome avec l'EPFL Sion.

La majorité des infirmières a une formation certifiée en oncologie. Elles ont administré plus de 8000 chimiothérapies intraveineuses en 2018 pour plus de 21000 visites ambulatoires (photo 3). Outre les projets ResOnco et OncOral, une partie des équipes sur les 3 sites est formée à l'hypnose relationnelle. L'association accompagnement mieux-être en oncologie (AMÊO) soutient financièrement les prestations de socio-esthéticiennes prodiguées quotidiennement et gratuitement aux patients d'oncologie de Sion (photo 4) [7].

Les chimiothérapies hospitalières sont centralisées à Sion dans le service de médecine H3 (Prof PA Petignat), qui accueille également les patients hospitalisés pour leur radiothérapie.

### *Hématologie*

Le service d'hématologie de l'ICH (Dr PY Lovey) prend en charge les pathologies sanguines, du laboratoire à la clinique, par son équipe médicale et technique, de manière transversale sur les sites du CHVR, du Spital Zentrum Oberwallis (SZO) et de l'Hôpital Riviera-Chablais. Le service est composé de 6 médecins cadres pour un taux activité de 400%, d'un médecin hospitalier à 20 % et d'un médecin-assistant à 100 %. La prise en charge clinique ambulatoire (plus de 8400 consultations en 2018)



Photo 3. Service ambulatoire d'oncologie de Sion (17 places de traitements).



Photo 4. Soins esthétiques association AMÊO.

et stationnaire au sein du CHVR est effectuée par le personnel soignant du service d'oncologie. Le service collabore étroitement avec les centres universitaires à qui sont adressés les patients avec leucémie aigüe pouvant recevoir un traitement intensif, ainsi que les patients nécessitant une chimiothérapie d'intensification avec autogreffe ou transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

## Radio-oncologie

Le service de radio-oncologie (Dre K Khanfir) est un service transversal offrant des prestations pour l'ensemble des patients du Valais romand et du Haut-Valais. Son plateau technique s'organise autour de trois accélérateurs de particules et un appareil de curiethérapie à haut débit de dose. La planification se fait sur un scanner doté d'une caméra de suivi respiratoire. Ceci permet la scannographie 4D puis une irradiation adaptée à la phase respiratoire «gating», sur les 2 accélérateurs, pour les tumeurs mobiles (abdomen, sein, poumon).

Le Truebeam (photo 5) est un accélérateur linéaire permettant de faire la radiothérapie 3D «classique», la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) délivrée par un ou plusieurs arcs ainsi que la stéréotaxie. L'arthérapie est idéale pour traiter des lésions sphériques (foie, prostate, cérébral) ou cylindriques (cancer de l'œsophage) en un

temps réduit. Il permet des traitements avec un très haut débit de dose dans le cadre de la stéréotaxie; technique de haute précision délivrant de très fortes doses par fraction (poumon, os, ganglions). Cet appareil intègre en plus depuis 2019, un système de guidage optique AlignRT (visionRT) qui facilite le positionnement des patients et permet de guider la stéréotaxie crânienne. Un 2<sup>ème</sup> accélérateur de type Clinac permet de faire les techniques de radiothérapie en 3D et la RCMI ainsi que le traitement guidé par l'image (IGRT) grâce à un système d'imagerie embarquée (kV, CBCT).

La TomoTherapy est un accélérateur linéaire de pointe qui permet de faire de la RCMI de type hélicoïdale en se déplaçant autour et le long du patient comme un scanner (photo 6). Ce dispositif permet de traiter en continu, selon toutes les incidences et de suivre dans le temps l'évolution des cancers. La distribution de la dose est extrêmement précise, ce qui permet le traitement de tumeurs aux formes complexes, ou situées à proximité immédiate d'organes radiosensibles, comme par exemple les glandes salivaires, ou la moelle épinière. La possibilité de scanner le volume traité avant traitement, permet de vérifier la bonne position du patient et de suivre l'évolution où la régression du volume tumoral. La TomoTherapy est considérée comme la meilleure approche dans les cancers de la sphère ORL, mais aussi pour les cancers de la région pelvienne (prostate, endomètre) avec atteinte ganglionnaire.



Photo 5. Appareil de radiothérapie Truebeam.

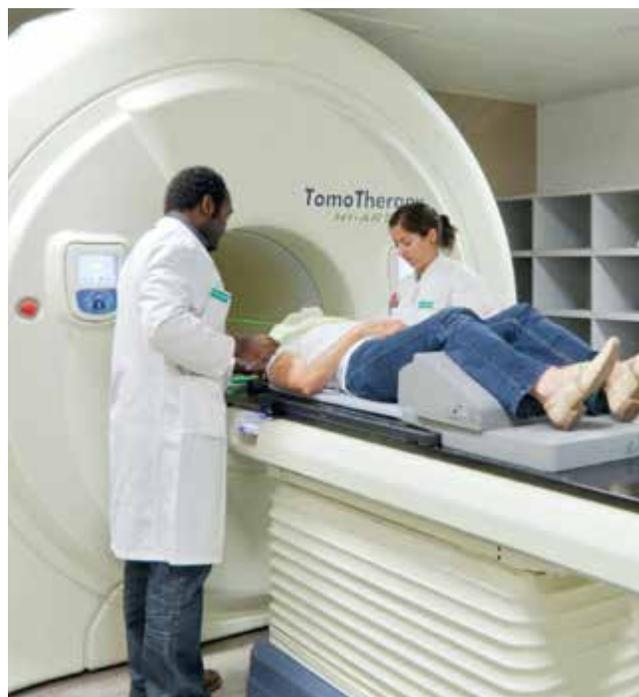


Photo 6. Appareil de radiothérapie TomoTherapy.

De même lors de volumes très étendus, ou d'anatomies particulières (eg. pectum excavatum), la TomoTherapy permet un traitement adéquat.

Ce plateau technique permet grâce aux efforts d'une équipe multidisciplinaire de médecins, infirmières, techniciens, dosimétristes, physiciens et secrétaires de fournir à près de 800 patients par an des prestations de qualité et de personnaliser les traitements.

## *Soins palliatifs*

Le service de médecine palliative de Martigny (Dre M Monney) a obtenu son Label Qualité en 2016. Il comprend une unité stationnaire de soins aigus de 8 lits (USP) et une équipe mobile (EMSP) de deuxième ligne qui couvre l'ensemble du Valais romand par des consultations extra-hospitalières ambulatoires et dans les services du CHVR. Cette équipe sert de fil rouge au parcours des patients. Elle aide à la communication, évalue les patients, assure leurs suivis avec les différents professionnels de la santé. L'EMSP privilégie son activité de deuxième ligne par le partenariat qu'elle construit avec les médecins traitants. Son fonctionnement se base sur une prise en charge, qui cherche à anticiper les problèmes «advanced care planning system». En cas de complexité et d'instabilité des symptômes cliniques d'un patient atteint d'une maladie oncologique évolutive, une hospitalisation à l'USP peut se faire à tout moment au cours du parcours oncologique du patient. Le service accueil des malades autant dans le cadre de leur fin de vie, que lors d'une prise en charge hospitalière pour la stabilisation des symptômes pénibles avant un retour à domicile. La prise en charge multidisciplinaire est assurée par une équipe médico-infirmière spécialisée en soins palliatifs, un psycho-oncologue, des physiothérapeutes, des ergothérapeutes, une art thérapeute, une musicothérapeute, un aumônier et des bénévoles. Le service collabore étroitement avec le service d'antalgie interventionnel de Martigny pour une prise en charge multimodale de la douleur.

Des soins palliatifs hospitaliers sont également assurés par les services de gériatrie sur Sierre, Martigny et St-Maurice. Une consultation d'évaluation onco-gériatrique est menée à Martigny (Dr M Coutaz).

## *Gynécologie*

Le service dirigé par Prof D Huber offre l'ensemble des prestations de dépistage, de traitement et de suivi dans le domaine de la gynécologie et le l'obstétrique, dont la préservation de la fertilité en cas de cancers. L'offre chirurgicale ouverte ou par laparoscopie comprend la chirurgie radicale et ultra radicale primaire et après chimiothérapie néo adjuvante pour les cancers invasifs de l'ovaire (30 cas/an) en collaboration avec une équipe multidisciplinaire

comprenant la chirurgie viscérale, vasculaire et urologique. En plus des curages ganglionnaires inguinaux ou retro péritonéaux, depuis septembre 2017 nous proposons le prélèvement des ganglions sentinelles pelviens et inguinaux lors de cancers gynécologiques (endomètre, col, vulve) en utilisant le vert d'indocyanine. Une certification ERAS® est en projet.

Le CHVR a organisé son centre du sein en septembre 2011. Depuis, le nombre de patientes prises en charge n'a cessé d'augmenter jusqu'à plus de 200 cas opérés / année. Afin de mieux accueillir et accompagner nos patientes, la direction de l'hôpital du Valais a décidé de doter le centre d'un secrétariat dédié et de renforcer l'équipe soignante. Deux «Breast care nurses» assureront le rôle de référentes et coordinatrices de soins. Par ailleurs, le centre du sein bénéficiera dès le mois de décembre 2019 de locaux plus spacieux, ce qui nous permettra d'accueillir plus confortablement nos patientes ainsi que leurs proches lors des consultations médico-soignantes. Le Dr C Simonson directeur médical du centre espère ainsi obtenir la certification de la ligue suisse contre le cancer en 2020.

## *Chirurgie*

Il ne nous est pas possible ici de relater en détails l'ensemble des prestations offertes par ces services. Les développements sont continus. Par exemple, les patients des services de chirurgie digestive et thoracique sont pris en charges selon les principes ERAS®. Ces programmes de réhabilitation post-opératoire précoce basés sur les évidences ont démontrés une baisse de la morbidité, une diminution des séjours hospitaliers et des coûts tout en augmentant la qualité de cette prise en charge. En plus du développement important des procédures par laparoscopie, l'utilisation de la fluorescence au vert d'Indocyanine a été introduite dès mai 2018 pour la lutte contre les fistules anastomotiques ou la réalisation des curages ganglionnaires D2 lors de cancers gastriques. Pour le cancer du rectum, la TaTME (transanal total mesorectal excision) offre des bénéfices en termes de sécurité, de qualité de l'exérèse du mésorectum ou des marges chirurgicales. Dans le domaine de la chirurgie thoracique qui reste un traitement invasif lié à une certaine morbidité (10-20%) et mortalité (1.5-3%), le service a développé des approches invasives à minima comme la «video assisted thoracoscopic surgery» VATS lobectomie quand l'étendue de la maladie le permet, ou des segmentectomies par VATS pour des tumeurs de <2 cm avec curage ganglionnaire pour respecter le critère d'une résection anatomique, ceci tout en préservant un maximum de parenchyme pulmonaire vital pour les patients.

Sur le plan des collaborations régionales, la neurochirurgie va accueillir sur Sion le Dr W Perrig du SZO pour la chirurgie des patients du haut-Valais atteints de tumeurs

cérébrales. La robotique entre dans la prise en charge thérapeutique de nombreux cancers, les urologues du CHVR y ont accès actuellement à la clinique de Valère de Sion, mais d'autres services espèrent des développements futurs avec cette technique innovante.

## Conclusion

Dans cet aperçu de la pratique oncologique au sein du CHVR, je n'ai pas pu évoquer tous les acteurs, parfois occasionnels, mais souvent essentiels pour le succès de la prise en charge de nos patients. La singularité de chaque situation aboutit au constat qu'aucun acteur du dispositif ne peut répondre à lui tout seul aux attentes du patient et de ses proches. Cet article se veut une reconnaissance à tous nos partenaires et collaborateurs privés ou institutionnels du domaine médico-soignant, psychosocial ou associatif avec lesquels nous travaillons en réseau pour l'excellent travail effectué depuis de nombreuses années.

## Références

1. <https://www.hopitalduvalais.ch/fr/disciplines-medicales/disciplines-de-a-a-z/cancerologie-oncologie/resonco.html>
2. Groux P, Anchisi S, Szucs T. How do gender, age and travel time impact on the need for social support of patients to have access to cancer treatment? *Cancer and Clinical Oncology* 2: 27-35, 2014.
3. Anchisi A, Foley RA, Palazzo-Crettol C, Anchisi S. Chimiothérapie orale chez les 70 ans et plus : points de vue croisés entre usagers et médecins. *JOG J Oncogériatr* 3: 317-324, 2012.
4. Stoffel Ibrahim B, Schwitter M. Orale Chemotherapie Telefon-Follow-up zur Verbesserung der Patientenbetreuung? *Onkologiepflege* 2017;1.
5. [https://www.ovs.ch/data/documents/publication/cancers/Rapport\\_cancer\\_poumon\\_FR.pdf](https://www.ovs.ch/data/documents/publication/cancers/Rapport_cancer_poumon_FR.pdf) [https://www.ovs.ch/data/documents/publication/cancers/Cancer\\_du\\_sein\\_rapport\\_F\\_Sept.14.pdf](https://www.ovs.ch/data/documents/publication/cancers/Cancer_du_sein_rapport_F_Sept.14.pdf)
6. [https://www.ovs.ch/data/documents/publication/cancers/Cancer\\_colorectal\\_rapport\\_F\\_03.12.12.pdf](https://www.ovs.ch/data/documents/publication/cancers/Cancer_colorectal_rapport_F_03.12.12.pdf)
7. Bonilla X, Parmentier L, King B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet* 48: 398-406, 2016.
8. <https://www.hopitalvs.ch/fr/lhopital-du-valais/coups-de-coeur/association-ameo-accompagnement-mieux-etre-oncologie.html>

## Correspondance:

Dr Sandro Anchisi  
Chef de service  
Service d'oncologie  
Hôpital du Valais – CHVR  
Av. Grand-Champsec 86, CH-1951 Sion  
[sandro.anchisi@hopitalvs.ch](mailto:sandro.anchisi@hopitalvs.ch), [www.hopitalvs.ch](http://www.hopitalvs.ch)

# Lungenkrebs kann heilbar sein.

Wenn man ihn rechtzeitig entdeckt.

# SAKK / Celgene «HEM Pioneer Grant» 2019

Am 26. Juni 2019 wurde im Rahmen des Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC) der «HEM Pioneer Grant» verliehen. Der Forschungspreis honoriert dieses Jahr ein innovatives Projekt zum Thema Verwendung von künstlicher Intelligenz in der Diagnostik von Blutkrebs. Der Grant wird unterstützt von der SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) sowie der Celgene GmbH.



Prof. Dr. med. Gabriela Baerlocher (Jurypräsidentin und SAKK Board Member) mit Dr. med. Corinne Widmer (UniversitätsSpital Zürich)

Noch immer sind viele Typen von Blutkrebs unheilbar und verkürzen das Leben von Erkrankten weltweit. Der «HEM Pioneer Grant» unterstützt Forschungsprojekte, die möglicherweise einen entscheidenden Unterschied im Kampf gegen Blutkrebs erreichen können. «Dieser Grant fördert Ideen, die Innovationsgeist, Mut und eine Prise «craziness» vereinen. Für viele der eingereichten Projekte wäre es schwierig, von klassischen Fördergefässen Unterstützung zu erhalten», erklärt Jurypräsidentin und SAKK Board Member Prof. Dr. med. Gabriela Baerlocher.

Das Projekt von Dr. med. Corinne Widmer hat die Jury überzeugt. Sie setzt auf künstliche Intelligenz in der Medizin: «Wir wollen die älteste diagnostische Methode der Hämatologie mit aktuellen Technologien kombinieren. Bei rasant steigenden Therapieansätzen für hämato-onkologische Erkrankungen sind Ärztinnen und Ärzten in diesem Bereich mit stets steigendem Wissensaufbau und vermehrt administrativem Auf-

wand konfrontiert. Dies führt zu einem Ressourcenkonflikt mit zeitaufwändiger Routinearbeit, wie z. B. der morphologischen Blutbildererkennung, welche auch noch regelmässig trainiert werden sollte.» Ausserdem ist die Anatomie des Menschen limitiert: «Das Erkennen von Zellenstrukturen für das menschliche Auge ist in der Routine-Diagnostik nur bis zu einer bestimmten Grösse möglich. Die digitale Blutbildererkennung durch Blutbildanalyser existiert zwar bereits, die Apparate brauchen aber noch immer ein menschliches Auge zur Kontrolle.» Hier setzt Corinne Widmer mit ihrem Projekt an: «Wir wollen die Brücke zwischen menschlicher und maschineller Diagnostik weiter ausbauen. Das Ziel ist es, einen Algorithmus zu trainieren, welcher erkrankte Blutzellen erkennt, noch bevor es für unser Auge überhaupt möglich ist.» Sollte dies gelingen, ermöglicht ein kleiner Tropfen Blut innert kürzester Zeit eine Diagnose einer hämatologischen Erkrankung. Durch weitere Optimierung kann möglicherweise eine Aussage über den weiteren Verlauf der Erkrankung gemacht werden.

Der Miteinbezug von künstlicher Intelligenz im Bereich Medizin setzt gemäss Gabriela Baerlocher dringend benötigte Ressourcen frei und ermöglicht bestenfalls sogar objektivere Beurteilungen. Corinne Widmer bestätigt, dass ihre Idee nebst

Effizienz auch grosse Qualitätsverbesserungen bei Diagnosen, die in der Praxis regelmässig unterschiedlich ausfallen, mit sich bringen wird.

Die bereits bestehende Bilddatenbank wird in den nächsten Monaten aufbereitet und das «machine learning» sowie Training des Algorithmus in Angriff genommen. Dabei darf das UniversitätsSpital Zürich auf die Unterstützung der ETH Zürich zählen. «Die Nutzung solcher Schnittstellen von Wissenschaften ist ein wichtiges Thema heutzutage. Die Medizin profitiert dabei von der Technik und umgekehrt», so Gabriela Baerlocher.

Die Jury durfte sich zahlreicher, qualitativ hochstehender Einreichungen für den «HEM Pioneer Grant» 2019 erfreuen. Nächstes Jahr wird der Forschungspreis erneut verliehen. Es gilt, Blutkrebs auch weiterhin die Stirn zu bieten und dank innovativer, mutiger Ideen wichtige Meilensteine in der Forschung zu setzen.



Kontakt SAKK  
Tanja Brauen  
SAKK Coordinating Center  
T+41 31 508 41 79  
tanja.brauen@sakk.ch  
www.HEMpioneer.ch

Der «HEM Pioneer Grant» wurde unterstützt von:



## Über SAKK

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) ist eine Non-Profit Organisation, die seit 1965 klinische Studien in der Onkologie durchführt. Ihr wichtigstes Ziel ist es, neue Krebstherapien zu erforschen, bestehende Behandlungen weiterzuentwickeln und die Heilungschancen von krebserkrankten Patientinnen und Patienten zu verbessern. Dies geschieht durch Kooperationen innerhalb der Schweiz und in Zusammenarbeit mit ausländischen Zentren und Studiengruppen. Die SAKK wird durch eine Leistungsvereinbarung mit dem Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI) sowie durch Partner wie Krebsliga Schweiz und Krebsforschung Schweiz unterstützt. Mehr Informationen unter: [www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

## Studie SAKK 39/16 (OptiPOM) Alternative Dosierung von Pomalidomid bei Patienten mit Multiplem Myelom

In den letzten Jahren wurden bei der Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom (MM) grosse Fortschritte erzielt. Dennoch ist das MM nach wie vor eine unheilbare Krankheit. Patienten mit MM, die bereits eine Therapie mit einem Immunmodulator (IMiD) erhalten haben und die gegen Bortezomib resistent sind, haben eine ungünstige Prognose.

### Therapie mit Pomalidomid

Der Wirkstoff Pomalidomid (Imnovid®) gehört in die Gruppe der immunmodulatorischen Substanzen (IMiD), ist hochwirksam und wird als Tablette oral eingenommen. In der Schweiz ist Pomalidomid, in Kombination mit Dexamethason, zur Therapie des refraktären resp. rezidivierenden MM nach mindestens zwei vorgängigen Therapien inkl. Lenalidomid und Bortezomib zugelassen.

Pomalidomid löst aber nicht selten Nebenwirkungen aus. In der Zulassungsstudie traten bei 60% aller Patienten erhebliche Toxizitäten (Grad 3 oder 4) auf, im Vordergrund stehen Blutbildveränderungen wie Neutropenien sowie Pneumonien. Dies führte in der Zulassungsstudie MM03 dazu, dass die Pomalidomid-Therapie bei 67% der Patienten unterbrochen werden musste. Bei 27% wurde die Dosis reduziert.

In früheren Studien wurde die Dosis des Medikaments Pomalidomid bei den Testpersonen solange erhöht, bis die Nebenwirkungen nicht mehr akzeptabel waren. Ob diese maximale Dosierung auch optimal wirksam ist, wurde nicht untersucht. Aufgrund neuerer Daten darf man davon ausgehen, dass auch niedrigere Tagesdosen mindestens den gleichen Effekt haben. Es ist nicht auszuschliessen, dass Patienten, die aufgrund der tieferen Dosierung weniger Nebenwirkungen haben, sogar länger von der Therapie profitieren können. Aus diesem Grund wird in dieser Studie ein alternatives Dosierungsschema geprüft.

### Pomalidomid jeden zweiten Tag

Pomalidomid ist sehr wirksam und hat von allen bislang zugelassenen IMiDs die längste Halbwertszeit. Deshalb

wird in der Studie SAKK 39/16 ein alternatives Dosierungsschema geprüft. Die Patienten erhalten innerhalb eines 28-Tage-Zyklus jeden zweiten Tag 4 mg Pomalidomid (Schema: 4 mg q2d, d1-28) und nicht mehr täglich (Abb. 1 und 2). Wegen der niedrigeren Dosierung wird auf die bislang notwendige Pause von einer Woche verzichtet. Dadurch wird eine gleichmässige Verteilung erreicht. Ergänzend wird wöchentlich Dexamethason in altersadaptierter Dosierung verabreicht. Diese Behandlung wird bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit fortgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Ansprechrate im Vergleich zur Zulassungsstudie. Zu den sekundären Endpunkten gehören das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und das Auftreten von Nebenwirkungen. Zur wissenschaftlich belastbaren Auswertung der Studie sollen 110 Patientinnen und Patienten teilnehmen, die in 15 Zentren in der Schweiz behandelt werden.

### Geringere Kosten mit alternativer Dosierung

Dass die Patienten in der Studie SAKK 39/16 nur noch jeden zweiten Tag Pomalidomid einnehmen, hat neben der Hoffnung, dass damit Nebenwirkungen reduziert werden können, noch einen gesundheitsökonomischen Hintergrund: Die Kosten für eine Therapie mit Pomalidomid sind sehr hoch: In der Schweiz kostet ein Therapie-Zyklus CHF 10'304.–. Dieser Betrag ist unabhängig von der Dosierung (1 mg = 2 mg = 3 mg = 4 mg). Somit erreicht der Hersteller eine Maximierung seiner Einnahmen, selbst wenn der Arzt/die Ärztin weniger des Medikaments einsetzt. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Pharmakokinetik des Pomalidomids eröffnet die Medikamenteneinnahme an jedem zweiten Tag nun die Möglichkeit, die Dosis/Nebenwirkungen wie auch die finanziellen Aufwendungen zu reduzieren und damit das Kosten-Nutzen Verhältnis zu optimieren («OptiPOM»).

### Swissmedic Zulassung: 21 Kapseln



### OptiPOM: 14 Kapseln

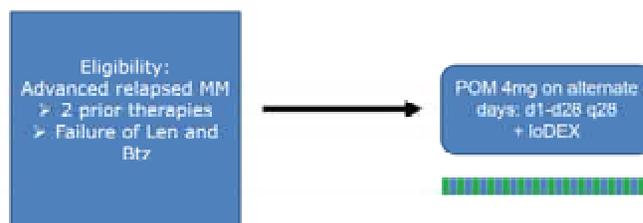


Abb. 1. Ablauf der Studie SAKK 39/16.

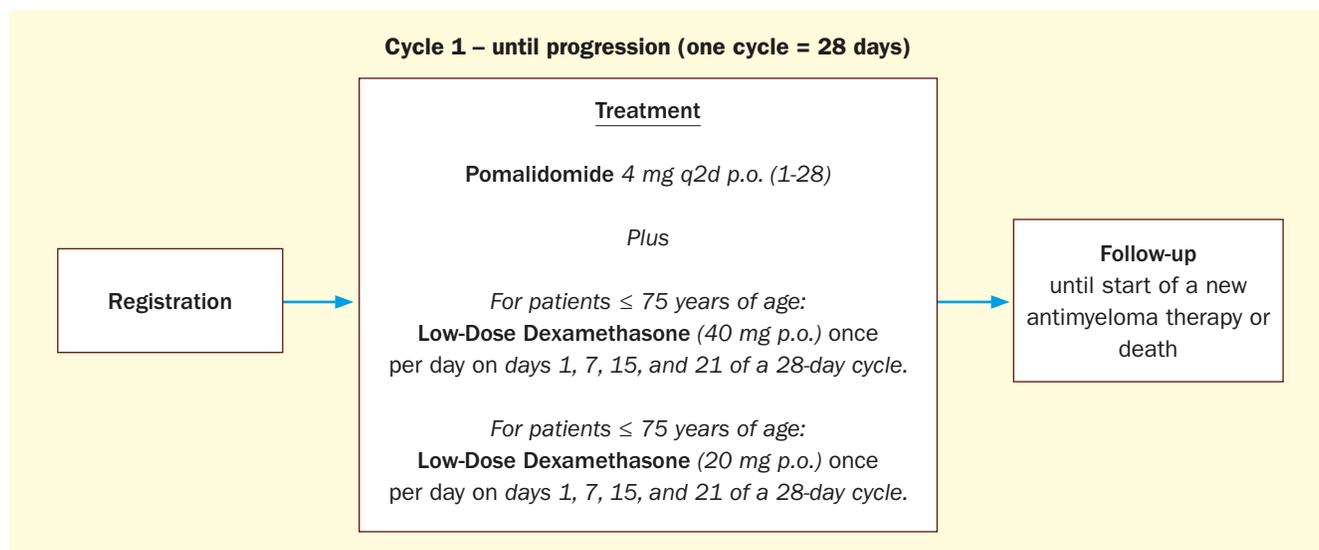


Abb. 2. Trial Design Studie SAKK 39/16.

**Studiename:** *Alternate day dosing of Pomalidomide in patients with refractory Multiple Myeloma. A multicenter, single arm, open label phase II trial.*

**Teilnehmende Zentren:**

Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, EOC - Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bern/Inselspital, Kantonsspital Graubünden, Hôpital Fribourgeois - Hôpital Cantonal, Kantonsspital Baselland Liestal, Luzerner Kantonsspital, Kantonsspital St. Gallen, Network - Spital Thurgau, Kantonsspital Winterthur, Zürich/Klinik Hirslanden, Zürich/Hirslanden Klinik Im Park, UniversitätsSpital Zürich.

**Coordinating Investigator:**

Dr. med. Thilo Zander  
 thilo.zander@luks.ch  
 Luzerner Kantonsspital

**Clinical Project Manager:**

Priska Stocker  
 priska.stocker@sakk.ch  
 SAKK Bern

**Kommentar:**

In der Behandlung des Multiplen Myeloms ist es in den letzten Jah-



Dr. Thilo Zander

ren zu atemberaubenden Fortschritten mit der Zulassung zahlreicher neuer Medikamente gekommen, welche die Prognose dieser Erkrankung erheblich verbessert haben. Da aber hauptsächlich ältere und damit verwundbarere Patienten betroffen sind, spielt das Nebenwirkungsprofil und die Lebensqualität eine wichtige Rolle. Von Seiten der pharmazeutischen Industrie sind aber nur Studien interessant, welche schlussendlich zur Verwendung von mehr Medikamenten führen. OptiPOM ist eine Studie, welche erstmals versucht, die minimal effiziente Dosierung für Pomalidomide zu etablieren und das bislang vorgegebene Dosierungsschema zu verbessern. Es überrascht auch nicht, dass die Herstellerfirma diese wichtige Frage nicht unterstützt. Trotzdem ist es uns gelungen, die Studie auf den Weg zu bringen. Weltweit haben die Kosten für Krebsmedikamente ein Niveau erreicht, welches langfristig als nicht mehr tragbar bezeichnet werden darf. Deshalb sind solche strategischen Studien sehr wichtig und international von grossem Interesse. Im besten Szenario profitieren die uns anvertrauten Patienten von weniger Nebenwirkungen und profitieren trotzdem von dieser innovativen Substanz.

Diese Studie wird unterstützt durch den Fonds LOA IV/1 von curafutura, pharmaSuisse und santésuisse sowie die Krebsforschung Schweiz.

**Korrespondenz:**

Svetlana Strobel, Communication Manager, SAKK Coordinating Center  
 Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern, svetlana.strobel@sakk.ch

# YOUNG ONCOLOGY ACADEMY 2020

## PROGRAM

03.-07.04.	ESTRO congress, Vienna (Radio-Oncologists)
24.04.	Presentation skill course
11.-14.06.	EHA congress, Frankfurt (Hematologists)
26.06.	Phase I Study center visit, Kantonsspital St. Gallen
03.-04.09	Writing skill course, Kantonsspital Winterthur
18.-22.09.	ESMO congress, Madrid (Oncologists)
29.10.	1 <sup>st</sup> presentation, Hotel St.Gotthard, Zurich
19.11.	2 <sup>nd</sup> presentation, SAKK semi-annual meeting, Zurich

## APPLICATION IS OPEN NOW

FOR MORE INFORMATION PLEASE CONTACT [TANJA.BRAUEN@SAKK.CH](mailto:TANJA.BRAUEN@SAKK.CH)



SPONSORED BY





## Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen

Wissenschaftlich gut begründete Anträge können  
**bis spätestens 31. Januar 2020** eingereicht werden.

Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission (Mitglieder siehe: [www.swisscancer.ch/research](http://www.swisscancer.ch/research)) unter Beiziehung von externen Expertinnen und Experten begutachtet. Der abschliessende Entscheid, welche Gesuche unterstützt werden, liegt beim zuständigen Vorstand der Krebsliga Schweiz bzw. der Stiftung Krebsforschung Schweiz.

Damit ein Forschungsgesuch von der Wissenschaftlichen Kommission beurteilt werden kann, sind die formalen Gesuchsbedingungen einzuhalten:

- Offizielles Grant Application Portal benutzen: <https://gap.swisscancer.ch>.
- Gesuchstellende müssen eine unabhängige Forschungsposition innehaben und an einem schweizerischen Krebsforschungsinstitut tätig sein.
- Die maximale Projektdauer ist 4 Jahre.
- Der maximale Gesuchsbetrag beträgt CHF 375 000.–.
- Die Sprache für die Gesuchseingabe ist Englisch.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Ein ausgedrucktes und unterschriebenes Exemplar des online generierten Gesuchs in Papierform an untenstehende Adresse senden.

Postadresse und Auskünfte: Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern, Tel. +41 (0)31 389 91 09, [scientific-office@swisscancer.ch](mailto:scientific-office@swisscancer.ch)

---

## Dépôt des demandes de subsides et de bourses

Les demandes dûment motivées scientifiquement peuvent être présentées  
**au plus tard jusqu'au 31 janvier 2020.**

Les demandes sont expertisées par la Commission scientifique (membres voir: [www.swisscancer.ch/research](http://www.swisscancer.ch/research)) qui s'adjoint des experts externes. La décision finale quant au choix des demandes bénéficiant d'un soutien relève de la compétence des comités respectifs de la Ligue suisse contre le cancer ou de la fondation Recherche suisse contre le cancer.

Pour qu'une demande puisse être examinée par la Commission scientifique, veuillez suivre la procédure suivante:

- Utiliser le site Grant Application Portal: <https://gap.swisscancer.ch>.
- Les requérant(e)s doivent occuper un poste de recherche indépendant et travailler dans un institut suisse de recherche sur le cancer.
- La durée du projet n'excède pas 4 ans.
- Le montant de la demande ne dépasse pas CHF 375 000.–.
- La demande est adressée en anglais.
- La demande doit exposer l'importance des résultats attendus pour la lutte contre le cancer.
- La demande de recherche comprend un plan de recherche, un curriculum vitae, la liste des publications et le détail des besoins financiers.
- Imprimer un exemplaire de la demande générée en ligne, signer et envoyer par courrier postal à l'adresse ci-dessous.

Adresse postale et renseignements: Promotion de la recherche, Ligue suisse contre le cancer, Effingerstrasse 40, case postale 8219, 3001 Berne, tél. +41 (0)31 389 91 09, [scientific-office@swisscancer.ch](mailto:scientific-office@swisscancer.ch)

# Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

«CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» 2019–2020  
«DAS IN PSYCHOONKOLOGISCHER BERATUNG» 2020–2021  
«MAS IN PSYCHOONKOLOGIE» 2021–2023

Die Krebsliga Schweiz und die Psychologische Fakultät der Universität Basel bieten einzigartig ein dreistufiges Weiterbildungsangebot in der Psychoonkologie an: Certificate of Advanced Studies (CAS) in Grundlagen der Psychoonkologie, Diploma of Advanced Studies (DAS) in Psychoonkologischer Beratung, Master of Advanced Studies (MAS) in Psychoonkologie.

Diese Weiterbildungsangebote beinhalten Wissen aus den Fachgebieten Psychologie, Medizin, Pflege und Sozialarbeit. Ziel der Studiengänge ist es, die Teilnehmenden zu befähigen, mit Menschen, die an einer onkologischen Erkrankung leiden, in Kontakt zu treten. Zielgruppen sind Fachpersonen aus der Medizin und Pflege (Onkologie, Psychiatrie), Psychologie, Sozialarbeit, Theologie, Kunsttherapie sowie weitere Fachpersonen aus dem Gesundheits- und Sozialbereich.

Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Krebsliga Schweiz [www.krebsliga.ch/psychoonkologie](http://www.krebsliga.ch/psychoonkologie)

«CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» EINZEL-WORKSHOPS 2019–2020

## Einzel-Workshops

- 28.11.2019 Bern – **Ganztags:** Lymphome
- 12.12.2019 Bern – **Ganztags:** Urologische Tumoren
- 23.01.2020 Bern – **Ganztags:** Psychologische und psychiatrische Diagnostik in der Psychoonkologie I
- 06.02.2020 Bern – **Ganztags:** Onkologie in der Pädiatrie I
- 20.02.2020 Bern – **Ganztags:** Klinische Praxis und Supervision
- 05.03.2020 Bern – **Vormittags:** Hirntumoren unter Berücksichtigung kurativer und palliativer Situationen
- 05.03.2020 Bern – **Nachmittags:** HNO-Tumoren

Weitere Einzel-Workshops und Anmeldung finden Sie unter [www.krebsliga.ch/psychoonkologie](http://www.krebsliga.ch/psychoonkologie)

«DAS IN PSYCHOONKOLOGISCHER BERATUNG» EINZEL-WORKSHOPS 2019–2020

## Einzel-Workshops

- 19.12.2019 Bern – **Ganztags:** Klinische Praxis und Supervision
- 16.01.2020 Bern – **Ganztags:** Beratung in der pädiatrischen Onkologie unter Berücksichtigung kurativer und palliativer Situationen
- 30.01.2020 Bern – **Ganztags:** Eltern von kreberkrankten Kindern
- 19.03.2020 Bern – **Vormittags:** Fertilitätserhaltende Massnahmen bei onkologischen Erkrankten  
**Nachmittags:** Beratung bei Tumoren der Haut unter Berücksichtigung kurativer und palliativer Situationen
- 23.04.2020 Bern – **Ganztags:** Beratung bei gynäkologischen Tumoren unter Berücksichtigung kurativer und palliativer Situationen

Weitere Einzel-Workshops und Anmeldung finden Sie unter [www.krebsliga.ch/psychoonkologie](http://www.krebsliga.ch/psychoonkologie)

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

**Bildungsangebot für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken** aus der Onkologie, Radioonkologie, Hämatologie, Inneren Medizin, Allgemeinen Medizin, Chirurgie, onkologischen Gynäkologie und Urologie.

- 13.-14.02.2020, Olten – **Anmeldeschluss 03.01.2020**
- 07.-08.05.2020, Olten – **Anmeldeschluss 27.03.2020**
- 05.-06.11.2020, Olten – **Anmeldeschluss 02.10.2020**

Dieser Kurs ist für den Erwerb des Facharztstitels in Medizinischer Onkologie und Hämatologie obligatorisch. Diverse medizinische Fachgesellschaften vergeben Fortbildungspunkte/Credits.

Information und Anmeldung: [www.krebsliga.ch/kommunikationstraining](http://www.krebsliga.ch/kommunikationstraining)

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

## Bildungsangebot für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie, sowie die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe anerkennt das Angebot mit 12 Creditpunkten als fachspezifische Kernfortbildung.

**Mitte Oktober oder Mitte November 2020 Basel – Anmeldeschluss folgt**

Information und Anmeldung: [www.krebsliga.ch/kommunikationstraining](http://www.krebsliga.ch/kommunikationstraining)

«MIEUX COMMUNIQUER»

## Formation continue pour médecins et personnel infirmier en oncologie

Ce cours est destiné à des personnes expérimentées travaillant en oncologie, et souhaitant perfectionner leurs connaissances en techniques de communication.

- 12.–13.12.2019, Jongny – **Clôture des inscriptions 01.11.2019**
- 14.–15.05.2020, Jongny – **Clôture des inscriptions 03.04.2020**
- 12.–13.11.2020, Jongny – **Clôture des inscriptions 02.10.2020**

Cette formation continue est obligatoire pour l'obtention du titre de spécialiste en oncologie médicale et en hématologie. Des différentes sociétés médicales reconnaissent ce cours et lui octroient des crédits de formation continue.

Information et inscription: [www.liguecancer.ch/formation-mieux-communiquer](http://www.liguecancer.ch/formation-mieux-communiquer)

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

## Formazione continua per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

Questo corso si rivolge alle persone che lavorano nel campo dell'oncologia e che desiderano perfezionare le loro conoscenze riguardo alle tecniche di comunicazione.

**Metà ottobre o metà novembre 2020 a Lugano o Bellinzona – segue scadenza per l'iscrizione**

Questa formazione continua è obbligatoria per ottenere il titolo di specialista in oncologia medica ed ematologia. Diverse società svizzere di medicina riconoscono questo corso con dei crediti di formazione continua.

Informazioni e iscrizione: [www.legacancro.ch/migliorare-la-comunicazione](http://www.legacancro.ch/migliorare-la-comunicazione)

# Summary of the THROMBOTECT trial - a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents

Jeanette Greiner<sup>1</sup>, Martin Schrappe<sup>2</sup>, Alexander Claviez<sup>2</sup>, Martin Zimmermann<sup>3</sup>, Wolfgang Korte<sup>4\*</sup> and Anja Möricke<sup>2\*</sup> for the THROMBOTECT Study Investigators

\* W.K and A.M share last authorship

<sup>1</sup> Children's Hospital of Eastern Switzerland, Hematology and Oncology Department, St. Gallen, Switzerland

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Christian-Albrechts-University Kiel and University Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

<sup>3</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>4</sup> Center for Laboratory Medicine and Hemostasis and Hemophilia Center, St. Gallen, Switzerland

For the original article we refer to: *Haematologica* April 2019 104:756-765, Doi: 10.3324/haematol.2018.194175.

## Introduction

Thromboembolism (TE) is a serious complication of glucocorticoid and E. coli asparaginase-containing induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Reported incidences vary between 1 and 37%, depending on study design and definition of thrombosis, as well as diagnostic, supportive and therapeutic methods [1-6]. Acquired antithrombin deficiency as a result of asparaginase-induced asparagine depletion is considered to be a crucial mechanism for the development of TE during ALL induction therapy. The presence of a central venous catheter (CVC) seems to be an additional risk factor for TE [7-11]. Published data also provide good evidence for adolescent age to be an important risk factor for TE whereas the additional impact of inherited thrombophilia has been discussed controversially in the context of childhood ALL treatment [5, 12-15].

Sufficiently powered randomized interventional trials on thromboprophylaxis in children and adolescents during ALL induction therapy have not been available, and evidence for the benefit of specific thromboprophylactic measures has therefore been lacking so far. In the absence of valid medical standards of care regarding thromboprophylaxis and the use of a CVC during ALL induction, various different approaches existed, each based on individual experiences and institutional standards. To change this unsatisfactory situation the THROMBOTECT trial was initiated, a prospective randomized study to evaluate the efficacy and safety of antithrombotic prophylaxis in children treated for ALL.

As drug administration through an indwelling CVC provides significant gain in comfort for the patients and increases the safety of therapy with tissue-toxic agents, the THROMBOTECT study was initially designed to include patients with implanted CVC from the initiation of the induction phase and was only later on also opened for patients without CVC. The two interventional arms were based on two mechanisms of action to prevent TE: inhibition of thrombin through inactivation of the coagulation factor X by the treatment with the low-molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin (Clexane™) and replacement of antithrombin by the plasma-derived antithrombin preparation Kybernin™ to compensate for asparaginase-related acquired antithrombin deficiency. Being aware of previously published data reporting an almost 50% incidence of TE among ALL patients with a prothrombotic defect, and considering the additional risk factor of an indwelling CVC, a control arm without any intervention appeared difficult to justify [14]. The third arm therefore included continuous infusion of low-dose unfractionated heparin (UFH) while the CVC was in use, with the aim to locally prevent clot formation at the tip of the catheter and hereby preventing thrombotic occlusion of the indwelling CVC, without reaching relevant systemic anticoagulatory effects [16-20]. Therefore, the low-dose UFH was considered the control arm.

The current report presents a summary of the clinical results of the THROMBOTECT study with respect to the incidence of symptomatic TE and hemorrhage as primary efficacy and safety outcomes as well as the secondary safety outcome of leukemia-related survival.

## Study Design

Open-label, prospective, randomized, multicenter study to evaluate two different preventive antithrombotic measures during induction chemotherapy in children with ALL treated according to ALL-BFM 2000 and AIEOP-BFM-ALL 2009 treatment protocols.

### Randomization and Study Treatment

Centrally performed 1:1:1 randomization by the ALL-BFM study coordination center by day 8 to one of the two interventional groups Enoxaparin and activity-adjusted antithrombin substitution or to the control group low-dose unfractionated heparin (UFH).

Thromboprophylaxis started on day 8 and ended on day 33 of induction chemotherapy. The observation period covered the induction and consolidation phase up to protocol day 64.

### Enoxaparin:

- Clexane™ 80-100 IU/kg once daily subcutaneously [21-24]
- target anti-Xa level  $\leq 0.4$  U/l (4 hours after the third or fourth injection)
- lumbar puncture or other invasive procedures: enoxaparin to postpone until  $\geq 4$  hours after the procedure
- thrombocytopenia  $<30 \times 10^9/L$ : platelet transfusion or withhold enoxaparin until platelet regeneration.

### Antithrombin:

- antithrombin activity to be measured prior to each asparaginase administration
- activity  $\leq 80\%$ : AT substitution (Kybernin™) according to the formula  

$$\left[ \text{antithrombin}_{\text{target } 100\%} - \text{antithrombin}_{\text{actual}} \right] \times \text{kg body weight (target value } 100\%)$$

### Unfractionated Heparin:

- UFH at 2 IU/kg body weight/hour as long as an infusion drip was running.

Treatment with coagulation factors or anticoagulants beyond the interventions intended per protocol was not allowed unless clinically indicated. Management of TE was at the discretion of the treating physician.

### Outcome Measures

Diagnosis of TE was based upon clinical suspicion and had to be confirmed by one or more suitable imaging methods. Intermittent dysfunction of the CVC by a clot at the tip of the catheter was not considered a thrombotic event as long as CVC patency was restored. The principal safety outcome was absence of bleeding complications during the study period. Secondary safety outcomes were leukemia event-free survival (EFS) and overall survival (OS).

## Results

### Patient Characteristics

From December 1<sup>st</sup>, 2002, to December 31<sup>st</sup>, 2011, 1526 patients with ALL treated at one of the 26 study centers in Germany and Switzerland were eligible for randomization (Fig. 1). 577 eligible patients were not randomized, the vast majority because of refusal of the daily subcutaneous injection. 949 patients (ITT population) were randomly assigned to receive either UFH (N=312), enoxaparin (N=317) or antithrombin (N=320).

In the ITT population, numbers and characteristics of patients were well balanced between the three randomization arms except for a slight imbalance in the age distribution with fewer children below six years in the enoxaparin group.

The proportion of patients who refused antithrombotic treatment as allocated was 3% in patients randomized to UFH or antithrombin respectively, and 33% in those assigned to enoxaparin (Fig. 1). Rejection of the enoxaparin arm was more frequent in patients below six years of age than in older patients (62/157 [39%] vs. 42/160 [27%]) with a preferential switch to UFH in the younger cohort.

### Thromboembolic Events

42 thromboembolic events were observed (4.4%; 95%-CI 3.2 to 5.9): 20/42 (47.6%) in the upper, 7/42 (16.7%) in the lower deep venous system and 13/42 (30.9%) in the cerebral sinus veins; 2/42 (4.8%) had a cerebral arterial stroke. 8/42 (19%) were distant to the site of the CVC. 33/42 (79%) events occurred between treatment day 9 and 36 during induction therapy, 9/42 (21%) between treatment day 37 and 52 of induction consolidation.

Children below six years of age had a significantly lower risk of TE (14/512, 2.7%) than those aged 6 to 9 years (11/188, 5.9%) or 10 years and older (17/249, 6.8%;  $P=0.018$ ). Other patient characteristics and features, such as gender, initial white blood cell count, immunophenotype or treatment response did not influence the incidence of TE.

The thromboembolic events according to the randomization arms are summarized in Figure 2.

### Hemorrhage

Eight bleeding episodes occurred (0.9%):

- 4/8 during induction chemotherapy under antithrombotic prophylaxis
- 4/8 during induction consolidation after termination of the anticoagulants
- 8/8 classified major: 7 gastrointestinal, 1 cerebral
- Distribution among the groups: UFH 4/8, enoxaparin 1/8, AT 3/8 (difference not significant).

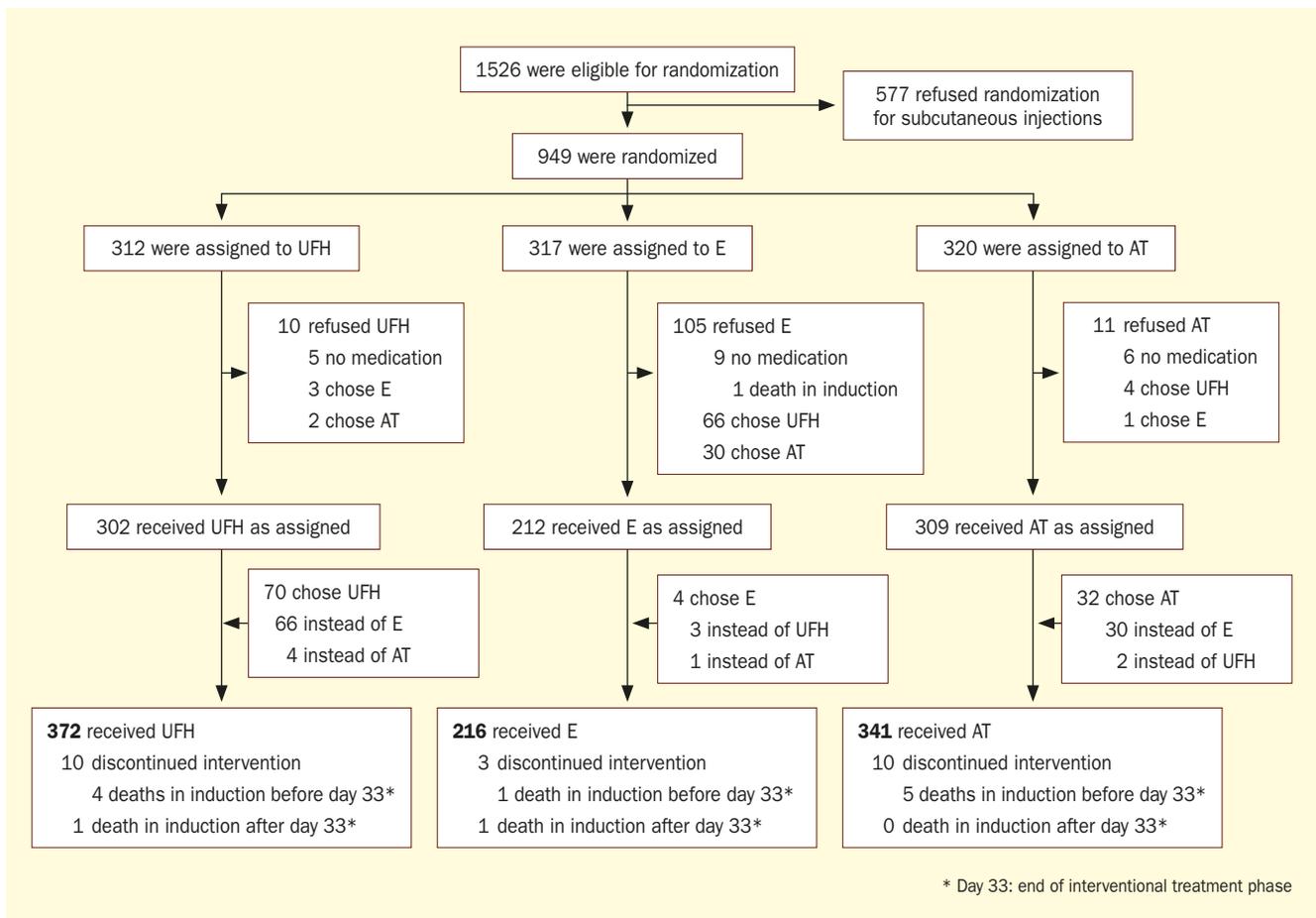


Fig. 1. Consolidated Standards for Reporting of Trials (CONSORT) diagram. AT denotes antithrombin, E denotes enoxaparin, UFH denotes unfractionated heparin.

### Leukemia Outcome, Survival

Five-year probability of EFS and cumulative incidence of relapse of the THROMBOTECT cohort were comparable with the 577 non-randomized patients. Patients randomized to antithrombin had a 5y-pEFS of  $80.9 \pm 2.2\%$  compared with those assigned to the enoxaparin ( $86.2 \pm 2.0\%$ ,  $P=0.10$ ) or UFH arm ( $85.9 \pm 2.0\%$ ,  $P=0.06$ ), hazard ratio 1.40 (1.02-1.92;  $P=0.040$ ) for the AT versus the remaining patients (Fig. 3A). The probability of OS at 5 years was similar in all three arms. The differences observed in the EFS were due to a higher incidence of late relapses in the antithrombin group as compared to the other groups (Fig. 3C); no statistically significant difference between the groups in the as-treated analyses (Fig. 3B and D). The higher relapse incidence of the AT-treated patients was obvious within the ALL medium risk group only. To test for a potential dose effect of antithrombin, doses given were analyzed in patients treated in the antithrombin arm and did not disclose a dose-related effect on the relapse incidence (Fig. 4).

### Discussion

For the first time, the THROMBOTECT trial shows that prophylactic antithrombotic intervention significantly reduced TE during ALL induction therapy as compared to the control arm. Both interventions, enoxaparin and AT substitution, were equally effective.

As a consequence of asparagine depletion, asparaginase therapy leads to intracellular retention of a misfolded antithrombin, resulting in acquired antithrombin deficiency [25, 26]. The THROMBOTECT trial demonstrated that maintaining the AT activity at  $\geq 80\%$  throughout the induction phase could significantly protect patients from TE. The main reason not to participate in the study was the refusal to accept the daily subcutaneous enoxaparin injections, not surprisingly most prominent in young children. This underlines a considerable drawback in practical use of enoxaparin, irrespective of its antithrombotic efficacy. Older age proved to be an important risk factor for TE [1, 12, 27]. This is confirmed by our exploratory analyses

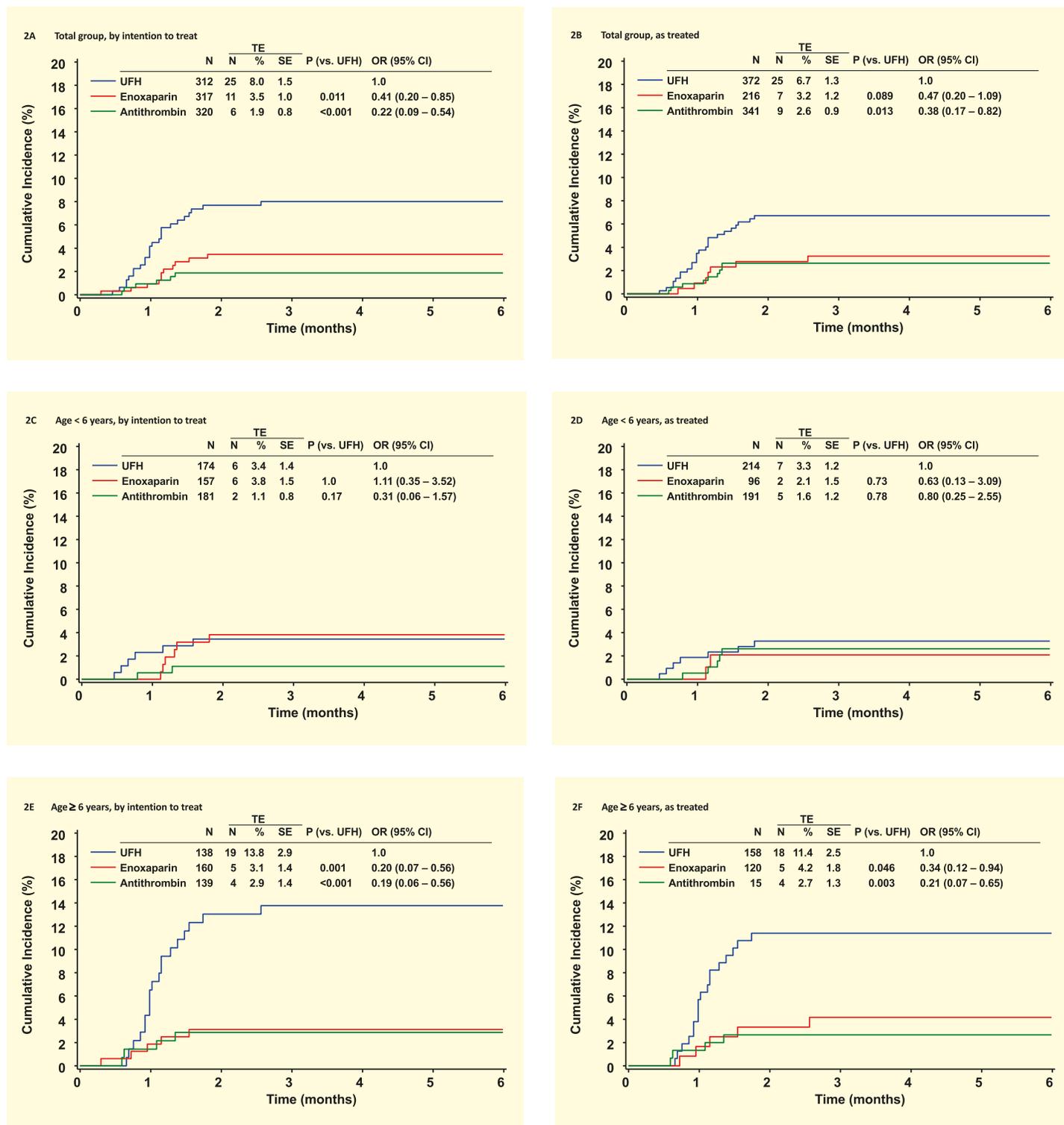


Fig. 2. Thromboembolic events according to the randomization arms.

Results are shown by intention to treat (A, C and E) and by treatment as given (B, D and F) for the total cohort (A and B) and stratified by age < 6 years (C and D) and ≥ 6 years (E and F). Events are depicted as cumulative incidence curves. Indicated P values were calculated with the Fisher's exact test. TEE denotes thromboembolic event; UFH denotes unfractionated heparin; OR denotes Odds ratio; CI denotes confidence interval; AT denotes antithrombin; E denotes enoxaparin.

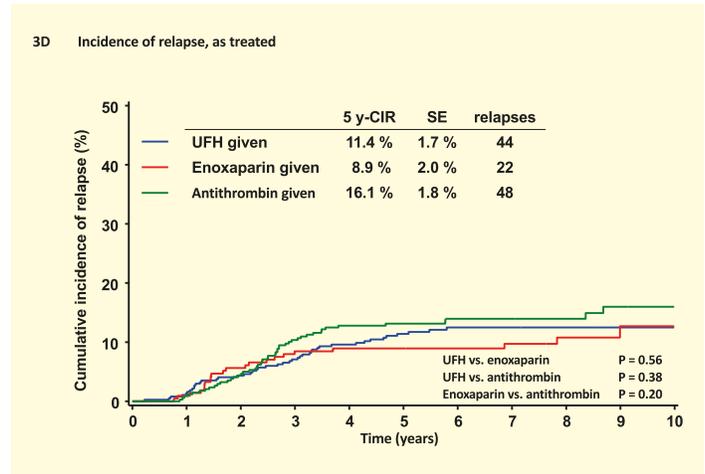
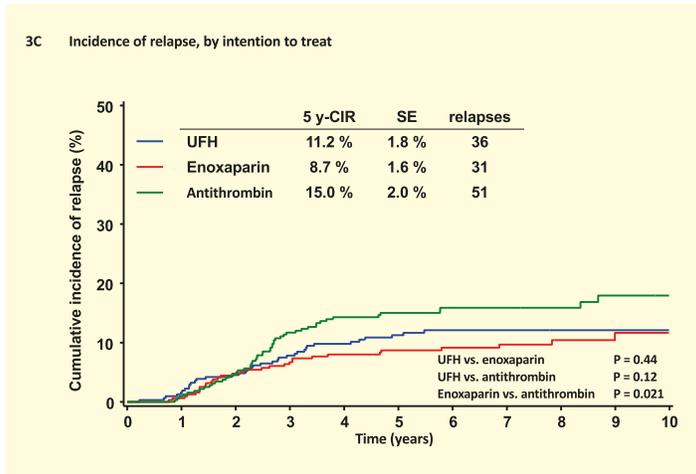
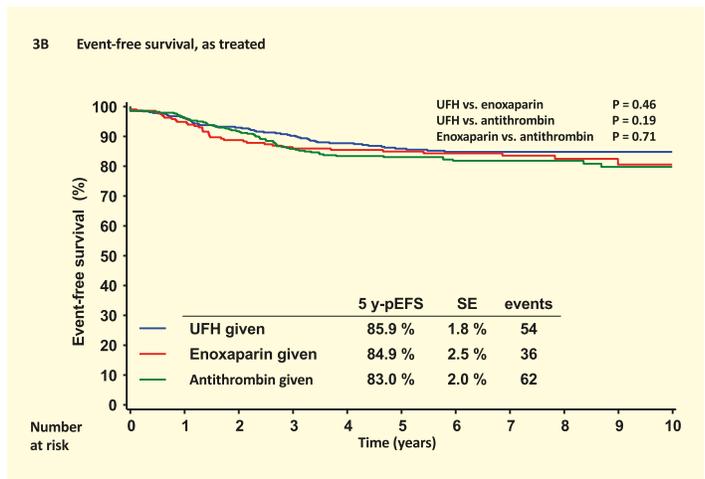
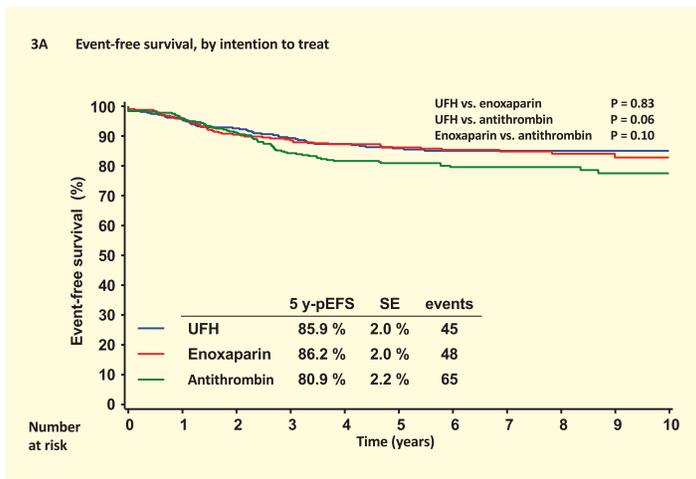


Fig. 3. Outcome of ALL according to the THROMBOTECT randomization arms. Event-free survival (A and B) and cumulative incidence of relapse (C and D) are shown by intention to treat (A and C) and by treatment as given (B and D). Numbers of patients at risk in the event-free survival graphs also apply to the respective relapse incidence graphs. 5 y-pEFS denotes 5-year probability of event-free survival; 5 y-CIR denotes 5-year cumulative incidence of relapse; SE denotes standard error; UFH denotes unfractionated heparin.

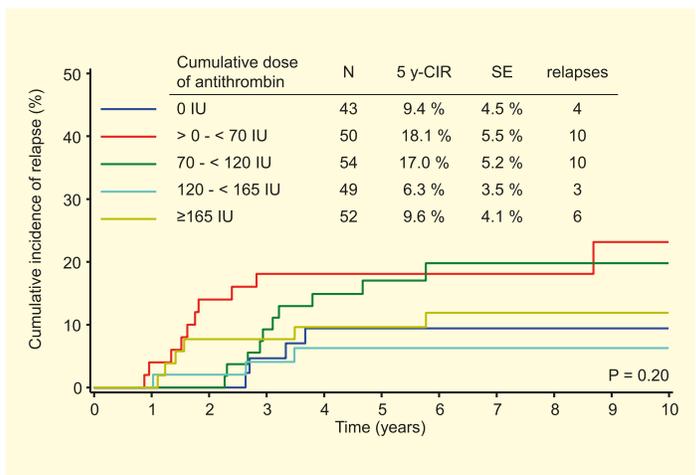


Fig. 4. Relapse incidence of randomized patients treated in the antithrombin arm according to the cumulative antithrombin dose actually substituted per KG body weight. The P value was calculated with the Gray's test. Abbreviations: 5 y-CIR, 5-year cumulative incidence of relapse; SE, standard error.

showing that the benefit from either experimental arm was more pronounced in older patients than in young children. The best cut-off in our data was the age of six years. The significant benefit in risk reduction of TE with either intervention, enoxaparin or antithrombin, provides a convincing rationale for the need of thromboprophylaxis in children older than 6 years. For younger children, the incidence of TE was low and comparable in all three randomization arms. Thromboprophylaxis in ALL patients below 6 years of age could therefore be questioned. However, the study was not powered for subgroup analyses and the lack of statistical difference in TE incidence between the treatment groups in younger children may be due to insufficient power caused by the patient number as well as the lower TE incidence. Furthermore, in younger children TE may be missed as symptoms often are subtle. Even if clinically not diagnosed, asymptomatic TE can lead to long term morbidity in terms of postthrombotic syndrome, likely becoming apparent years after the end of ALL therapy [15]. Although the high proportion of patients who refused the allocation to the enoxaparin arm may complicate the interpretation of the results in this treatment arm, the reduction of TE in the global analysis appears to be sufficiently convincing to recommend thromboprophylaxis not only for older patients but for all age groups, all the more as hemorrhage is of no concern. Most thrombotic events were observed between induction treatment day 9 and 36 (start of induction consolidation). This confirms our experience that TE only rarely occurs at the time of ALL diagnosis but rather in the course of induction therapy. The primary objective of the THROMBOTECT trial was to evaluate efficacy and safety of different prophylactic antithrombotic interventions during ALL induction therapy. Therefore, the duration of thromboprophylaxis was limited to induction therapy until day 33. Some of the thromboembolic events have occurred after the end of the induction phase. Since pegylated asparaginase is presently used more frequently, late thromboses in induction consolidation might become more relevant. Irrespective of possible concomitant prothrombotic risk situations, the hypercoagulable state seems to remain ongoing beyond the end of induction therapy. Given the very low rate of hemorrhage it might therefore be advisable to extend thromboprophylaxis accordingly. The open label assignment as well as the diagnosis of TE on clinical suspicion only are drawbacks of the study design. However, masking the antithrombotic intervention would have meant double dummy subcutaneous injections in all randomization groups. This was not considered feasible in a large pediatric population. Similar concerns apply to the primary outcome defined as TE based on clinical suspicion. To overcome observer bias, various and repeated routine imaging screening for vessel occlusion at all possible anatomical sites would

have been mandatory at predefined time points. This comprises ultrasound but also magnetic resonance imaging which, in young children, often requires general anaesthesia. In addition, for the time being the appropriate time points to look for vessel occlusions is not known and hence the possibility of missing a thrombosis at arbitrarily chosen time points would be high. Exposing the children to repeated extra anaesthesia with a questionable benefit was considered too high an extra burden. Therefore, the study design chosen was in favour of an open label treatment.

Evaluation of EFS and relapse rate within the THROMBOTECT randomization groups revealed the unexpected finding that patients randomized to the antithrombin group had a higher relapse incidence compared with the enoxaparin or UFH group. The differences were no longer obvious in the as-treated analysis being apparent in the medium risk group only. Although a causal relationship between the cumulative antithrombin dose and the relapse rate could not be established, the possibility that antithrombin substitution might affect leukemia outcome cannot be entirely excluded.

**In conclusion**, the THROMBOTECT study has for the first time demonstrated that activity-targeted antithrombin replacement as well as the use of enoxaparin lead to a significant risk reduction for TE during ALL induction therapy when compared with low-dose UFH. Bleeding was of no major concern. Thromboprophylaxis during induction therapy can therefore be recommended for children and adolescents with ALL. The higher incidence of late relapses in children with medium risk ALL assigned to the antithrombin group remains to be resolved and leads us at the present time to recommend primarily enoxaparin. Whether thromboprophylaxis contributes to minimize not only clinical but also silent thrombosis and by that long term morbidity in terms of postthrombotic syndrome remains to be determined.

## References

1. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 111: 125-131, 2003.
2. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P, Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L-Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood* 83: 386-391, 1994.
3. Mitchell LG, Sutor AH, Andrew M. Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin Thromb Hemost* 21: 390-401, 1995.
4. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 101: 2529-2533, 2003.

5. Caruso V, Iacoviello L, di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 108: 2216-2222, 2006.
6. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer* 97: 508-516, 2003.
7. Male C, Chait P, Andrew M, et al. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 101: 4273-4278, 2003.
8. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Res* 111: 199-212, 2003.
9. Astwood E, Vora A. Personal practice: how we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 152: 505-511, 2011.
10. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EV. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis: reply. *J Thromb Haemost* 13: 161-162, 2015.
11. Wiernikowski JT, Athale UH. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thromb Res* 118: 137-152, 2006.
12. Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, Barr RD, Chan AK. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol* 129: 803-810, 2005.
13. Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, et al. Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *J Thromb Haemost* 14: 485-494, 2016.
14. Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R, et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 93: 1595-1599, 1999.
15. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost* 90: 235-244, 2003.
16. Journeycake JM, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J Clin Oncol* 24: 4575-4580, 2006.
17. Goossens GA. Flushing and Locking of Venous Catheters: Available Evidence and Evidence Deficit. *Nurs Res Pract* 2015: 985686, 2015.
18. Hentschel R, Sutor AH. Catheter-related thrombosis and its prevention in infancy. *Hamostaseologie* 22: 167-173, 2002.
19. Lersch C. Prevention of catheter-induced thromboses by low molecular weight heparins. *Hamostaseologie* 22: 161-166, 2002.
20. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 113: 165-171, 1998.
21. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 128: 313-318, 1996.
22. Punzalan RC, Hillery CA, Montgomery RR, Scott CA, Gill JC. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 22: 137-142, 2000.
23. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 136: 439-445, 2000.
24. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 86-96.
25. Hernandez-Espinosa D, Minano A, Ordonez A, et al. Dexamethasone induces a heat-stress response that ameliorates the conformational consequences on antithrombin of L-asparaginase treatment. *J Thromb Haemost* 7: 1128-1133, 2009.
26. Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 24: 559-565, 2000.
27. Appel IM, Hop WC, van Kessel-Bakvis C, Stigter R, Pieters R. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost* 100: 330-337, 2008.

### Correspondence:

Jeanette Greiner, MD  
 Children's Hospital of Eastern Switzerland  
 Department of Hematology and Oncology  
 Claudiusstrasse 6, CH-9006 St. Gallen  
 jeanette.greiner@kispisg.ch



# 8<sup>TH</sup> ESO-SIOP EUROPE MASTERCLASS IN PAEDIATRIC ONCOLOGY

**6-11 June 2020**  
**Bucharest, Romania**

**Chairs:**

S. Bielack, DE - B. Morland, UK  
R. Riccardi, IT - C. Stefan, RO/ZA

**Host Chair:**

M. Dragomir, RO

**ATTENDANCE TO THE MASTERCLASS IS BY APPLICATION ONLY**  
**SUCCESSFUL APPLICANTS ARE GRANTED FREE REGISTRATION AND ACCOMMODATION**  
**APPLICATION DEADLINE: 12 FEBRUARY 2020**

ORGANISING SECRETARIAT: European School of Oncology (ESO) | Piazza Indipendenza 2 | 6500 Bellinzona | Switzerland  
Alexandra Zampetti | ph +41 91 820 09 54 | [azampetti@eso.net](mailto:azampetti@eso.net) | [www.eso.net](http://www.eso.net)

**MASTERCLASS**

# Survival improvements in Multiple Myeloma Patients in Switzerland

Martin Andres<sup>1</sup>, Anita Feller<sup>2</sup>, Sabine Rohrmann<sup>3,4</sup>, and the *NICER Working Group*\*

<sup>1</sup> Department of Hematology and Central Hematology Laboratory, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

<sup>2</sup> Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) c/o University of Zurich, Seilergraben 49, CH-8001 Zurich, Switzerland

<sup>3</sup> Cancer Registry Zürich and Zug, Zürich

<sup>4</sup> Epidemiology, Biostatistics, and Prevention Institute, Zürich

**Key words:** Multiple Myeloma, Survival, Registries, Switzerland

\*Composition of the *NICER Working Group* individual contributors is listed alphabetically in acknowledgments.

## Introduction

Although a rare disease, multiple myeloma is one of the most common haematological malignancies accounting for more than 10% of all haematological cancers [1]. In Switzerland, each year around 570 individuals are diagnosed with multiple myeloma and 440 die of the disease [2]. During the last decades treatment improvements markedly increased survival of patients with multiple myeloma [3]. Successful treatment was begun in the 1960s using a combination of melphalan and prednisone achieving a median survival of 3-4 years [4, 5]. Until the 1990s, no treatment has shown further improvements in survival rates [5]. Thereafter, a new era of myeloma treatment was initiated with the introduction of high-dose chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation [6-9] and new drugs, including thalidomide [10-12], bortezomib [13, 14] and lenalidomide [15-17]. Compared to former standard therapy, significant survival improvements of these treatments are well documented in randomized controlled trials. In addition, bisphosphonates [18-20] have shown anti-myeloma activity and a survival benefit in myeloma patients.

Clinical trials are confined to selected patients. Therefore, their results are not readily transferable to the real-life setting. However, in recent years, several observational population-based studies have shown significant improvements in survival for multiple myeloma patients in various countries [3, 21-23]. However, regional differences in health care access, health care organization, and patient management may have a substantial impact on survival. Therefore, it is important to complement clinical trials and observational data from selected patient groups with

population-based epidemiological studies from different regions and countries.

We conducted an observational population-based study using cancer registry data from Switzerland to investigate survival trends in the era of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and the first proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs before newer treatments antibody-therapies or second generation proteasome inhibitors became widely available.

## Methods

### *Data sources and inclusion criteria*

Incident multiple myeloma cases of the years 1991-2015 and corresponding vital status information were obtained from the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) database. NICER is collecting and harmonizing cantonal cancer registry (CR) data and provides a central national database of cancer registration data in Switzerland. Due to the gradual introduction of cancer registration, national population coverage for this study varied from 53.5% (1991-1995) to 79.4% (2011-2015). Cantonal death rates by age, sex and calendar year were supplied by the Swiss Federal Statistical Office (SFSO), referring to all persons with permanent residence status in Switzerland.

### *Analytic methods*

Relative survival (RS) was estimated for consecutive 5-year periods stratified by age at time of diagnosis (<65 years, 65-74 years, 75+ years) using the Ederer II method [24]. We calculated RS up to 10-years after diagnosis using period analysis for the time period 2011-2015 and conventional cohort analysis for the prior periods [24]. Significance tests for RS were applied according to the method described by Parkin and Hakulinen [25].

## Results

The demographic characteristics of observed multiple myeloma cases diagnosed in Switzerland between 1991 and 2015 are presented in **Table 1**. The median age at

diagnosis remained stable throughout the observed time period with 70 years in males and 73 years in females. At time of diagnosis, around 30% each were diagnosed below the age of 65 years and between 65-74 years. The propor-

tion of patients aged 85 and older remained stable with around 9% across all time periods (data not shown).

Tab. 1. Patient characteristics of multiple myeloma cases reported to Swiss cancer registries, 1991-2015.

	N	%
<b>Overall</b>	7,583	100.0%
<b>Sex</b>		
Males	4,072	53.7%
Females	3,511	46.3%
<b>Age</b>		
<65 years	2,264	29.9%
65-74 years	2,295	30.3%
>75 years	3,024	39.9%
<b>Time period</b>		
1991-1995	1,074	14.2%
1996-2000	1,257	16.6%
2001-2005	1,329	17.5%
2006-2010	1,713	22.6%
2011-2015	2,210	29.1%

Population covered by cancer registration: 53.4% in 1991-1995, 57.8% in 1996-2000, 58.1% in 2001-2005, 63.5% in 2006-2010 and 79.4% in 2011-2015.

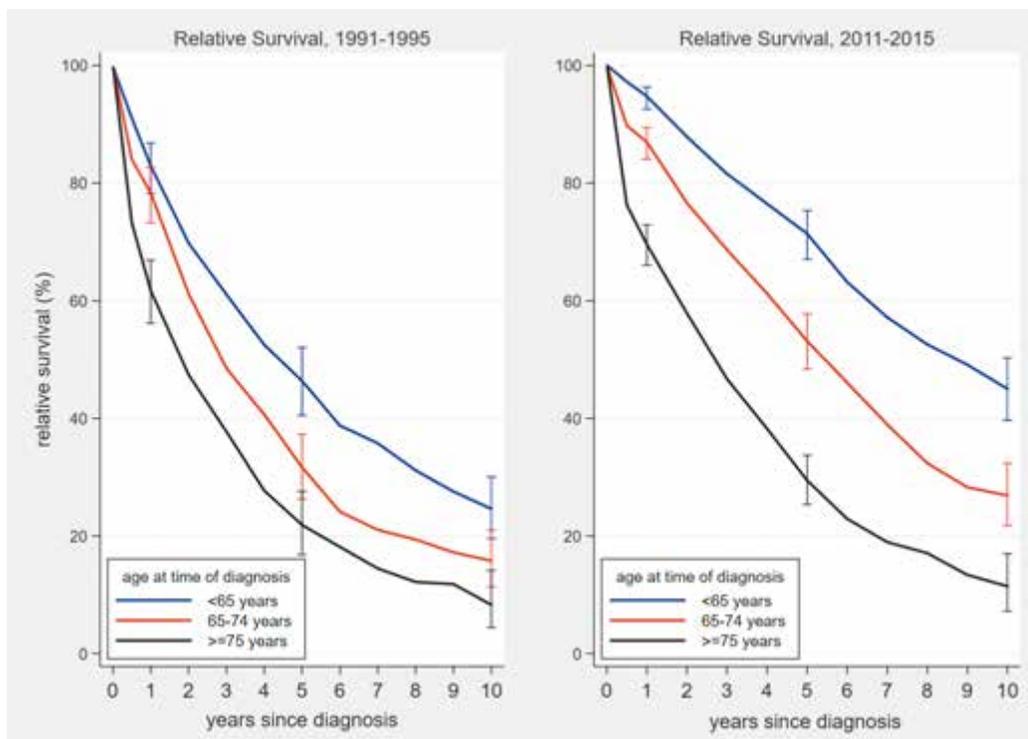
The survival curves showed an age-gradient with improved RS in younger patients (Fig. 1). In patients diagnosed below age 65 years, 5-year RS improved from 46.4% (95%CI 40.5-52.0) in 1991-1995 to 71.4% (95% 67.0-75.3;  $p < 0.001$ ) in 2011-2015 (Fig. 1-2). In patients diagnosed between age 65-74 years, 5-year RS increased from 31.7 (95%CI 37.3-25.7) to 53.2% (95%CI 48.4-57.8;  $p < 0.001$ ) and from 21.9 (95%CI 16.8-27.6) to 29.4% (95%CI 25.3-33.7;  $p < 0.05$ ) in patients 75+ years old. Ten years after diagnosis, only patients diagnosed before age 65 years and patients diagnosed between age 65-74 years showed significant improvements in RS with 24.6% (95%CI 19.6-30.0) and 15.7 (95%CI 11.3-21.0) in 1991-1995 and 45.0% (95%CI 39.7-50.3;  $p < 0.01$ ) and 26.9 (95%CI 39.7-50.3) in 2011-2015 ( $p < 0.05$ ), respectively (Fig. 1).

### Discussion

In Switzerland, relative survival of myeloma patients improved between 1991 and 2015. This improvement, however, was strongest among patients less than 65 years old, which has also been observed in previous studies [22, 23, 26].

Autologous stem cell transplantation was mainly used for patients less than 65 years of age, especially in the earlier time periods, and very rarely for patients older than

Fig. 1. Age-specific relative survival curves of multiple myeloma patients, 1991-1995 and 2011-2015.



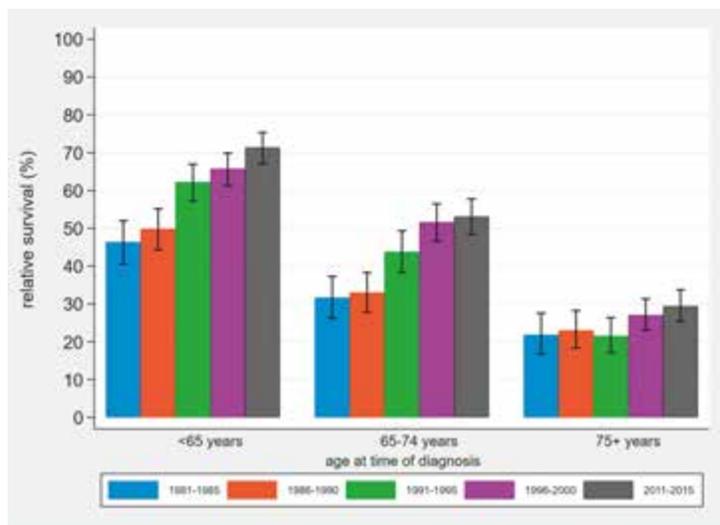


Fig. 2. Relative 5-year survival after multiple myeloma diagnosis by age-group and time period.

75 years. Hence, the steep increase in survival benefit of the younger age group might be attributed to induction treatment, high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and the new drugs, while the flatter gains observed in the older as well as in the mid age group might be more related to the new drugs. In Switzerland, high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation has increasingly been used since the 1990s for younger patients [27-34], but less frequently for patients aged 65+ years old [31, 33, 34]. The introduction of therapies over the last two decades might explain the development of survival rates over time. Zoledronic acid was approved in 2001, bortezomib for second-line treatment in 2005 and lenalidomide for second-line treatment in 2007 [35]. Thalidomide has never been approved officially, but was available through a named patient program. Notably, lenalidomide was not approved or reimbursed for first-line treatment or in combination with bortezomib nor for maintenance treatment after autologous transplantation during the whole period under observation, whereas off-label use in individual cases was possible. Newer agents were only approved in 2014 or later: pomalidomide (2014), carfilzomib (2015), panobinostat (2015), elotuzumab (2016), daratumumab (2016) and ixazomib (2017) [35]. However, early access of these drugs, especially pomalidomide and carfilzomib, within clinical trials or on individual basis in named patient programs might have been possible.

#### Implication on health care

Firstly, survival curves in our study did not reach a plateau, indicating the need for continuous surveillance and potentially treatment even of long-term survivors. Secondly,

even among younger patients, one out of four died from myeloma within 3 years after diagnosis. Hence, despite the introduction of new drugs with remarkable results in clinical trials in the relapsed setting and an improvement of survival rates, there is still a need for improvement in first-line treatment with long-lasting deep response and excellent tolerability in the real-life setting. Thirdly, given that improvements for the middle age group and the elderly still lag behind the younger patients there is an unmet need for effective treatment strategies in these age groups.

#### Strengths and limitations

Our study covers a period of 25 years. Although cancer registration in Switzerland is organized on a cantonal level and not all cancer registries have covered the entire study period, a recent evaluation demonstrated high completeness across all registries and for most cancer types including multiple myeloma [36].

#### Conclusion

There is a trend to improved relative survival in all age groups, which is most pronounced in patients younger than 75 years. The gradient of longer relative survival from younger to older myeloma patients that has intensified over time.

#### Acknowledgements

Members of the NICER Working Group for these analyses included: Aargau – M. Adam and I. Curjuric, Basel – K. Staehelin, Bern – A. Perren, Fribourg – Y. Bergeron, Geneva – C. Bouchardy, Glarus and Graubünden – M. Mousavi, Central Switzerland – J. Diebold, Neuchâtel and Jura – J.L. Bulliard and M. Maspoli, East Switzerland – M. Mousavi, Ticino – A. Bordoni, Valais – I. Konzelmann, Vaud – J.L. Bulliard and R. Blanc-Moya, Zürich and Zug – S. Rohrmann.

#### References

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 111: 2962-2972, 2008.
- Statistics - National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) [Internet]. [accessed 09/09/2019]. Available from: <https://www.nicer.org/en/statistics-atlas/>.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111: 2516-2520, 2008.
- Podar K, Tai YT, Hideshima T, et al. Emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* 14: 99-127, 2009.
- Kyle RA, Steensma DP. History of Multiple Myeloma. In: Moehler T, Goldschmidt H, editors. *Multiple Myeloma*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 3-23.
- Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 310: 1353-1356, 1984.

7. Barlogie B, Alexanian R, Dicke K, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 70: 869-872, 1987.
8. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 335: 91-97, 1996.
9. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 360: 2645-2654, 2009.
10. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341: 1565-1571, 1999.
11. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 370: 1209-1218, 2007.
12. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 27: 3664-3670, 2009.
13. Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, et al. A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies. *Clin Cancer Res* 8: 2505-2511, 2002.
14. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 352: 2487-2498, 2005.
15. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 100: 3063-3067, 2002.
16. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 357: 2123-2132, 2007.
17. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 357: 2133-2142, 2007.
18. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 91: 1191-1200, 2001.
19. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 7: 377-387, 2001.
20. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 376: 1989-1999, 2010.
21. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 25: 1993-1999, 2007.
22. Pulte D, Jansen L, Castro FA, et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol* 171: 189-196, 2015.
23. Costa LJ, Brill IK, Omel J, et al. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv* 1: 282-287, 2017.
24. Dickman PW, Coviello E, Hills M. Estimating and modeling relative survival. *Stata J* 15: 186-215, 2015.
25. Parkin DM, Hakulinen T. *Cancer Registration: Principles and Methods. Analysis of Survival*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IACR) 1991; (95): 159-176.
26. Kristinsson SY, Anderson WF, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. *Leukemia* 28: 1346-1348, 2014.
27. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1996. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 22: 227-240, 1998.
28. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 24: 231-245, 1999.
29. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe. *Leukemia* 17: 941-959, 2003.
30. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 39: 71-87, 2007.
31. Samaras P, Blickenstorfer M, Haile SR, et al. Validation of prognostic factors and survival of patients with multiple myeloma in a real-life autologous stem cell transplantation setting: a Swiss single centre experience. *Swiss Med Wkly* 141: w13203, 2011.
32. O'Meara A, Holbro A, Meyer S, et al. Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. *Swiss Med Wkly* 144: w13928, 2014.
33. Mey UJ, Leitner C, Driessen C, et al. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematol Oncol* 34: 217-223, 2016.
34. Stettler J, Novak U, Baerlocher GM, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: evaluation of its safety and efficacy. *Leuk Lymphoma* 58: 1076-1083, 2017.
35. Human- und Tierarzneimittel - Swissmedic: Swissmedic; 2017 [updated 30.06.2017. Available from: <https://www.swissmedic.ch/arzneimittel/00156/00221/00222/00230/index.html?lang=de>.
36. Lorez M, Bordonni A, Bouchardey C, et al. Evaluation of completeness of case ascertainment in Swiss cancer registration. *Eur J Cancer Prev* 2017;26 Joining forces for better cancer registration in Europe:S139-S46.

### Correspondence:

Dr. med. Martin Andres  
 Department of Haematology  
 and Central Haematology Laboratory  
 Inselspital Bern  
 University Hospital and University of Bern  
 Freiburgstrasse, CH-3010 Bern  
[martin.andres@insel.ch](mailto:martin.andres@insel.ch)

## Onkologiepflege: Eine Spezialisierung, deren europaweite Anerkennung noch auf sich warten lässt

Weshalb und wie die European Oncology Nursing Society sich für die Anerkennung der Onkologiepflege als Spezialisierte Pflege einsetzt.

Manuela Eicher

In ganz Europa haben Pflegefachpersonen heute die Verantwortung, Menschen, die von Krebs betroffen sind, und deren pflegenden Angehörige mit der nötigen und wirksamen Pflege zu versorgen. Onkologiepflege ist zunehmend komplex und wirkt sich positiv auf Patientenoutcomes aus. Dennoch ist die Aus- und Weiterbildung in vielen Ländern Europas – wie auch in der Schweiz – nicht klar geregelt und politische Aktionen sind nun gefragt. Dieser Artikel fasst zusammen, wie sich die European Oncology Nursing Society mit der «Recognizing the value of Cancer Nurses – ReCaN» – Initiative für eine Verbesserung der Bildungs- und Anstellungsbedingungen für Onkologiepflegende einsetzt.

### Idee und Umsetzung: Die ReCan Initiative

Die Initiative zur Anerkennung der Onkologiepflegenden in Europa «Recognizing the value of Cancer Nurses – ReCaN» wurde vor einigen Jahren unter der Leitung der European Oncology Nursing Society (EONS) initiiert und von der European Cancer Organisation (ECCO) unterstützt. Das übergeordnete Ziel dieser Initiative ist es, die Anerkennung des Wertes und des Beitrags der Onkologiepflege in ganz Europa zu erhöhen. Konkret setzt sich die EONS zum Ziel, dass in ganz Europa folgende Ziele erreicht werden:

- Onkologiepflegende sind Kernmitglieder des multi-professionellen Teams.
- Onkologiepflege ist eine europaweit anerkannte Spezialität, die auf einem gemeinsam vereinbarten Lehrplan basiert.
- Die Ausbildung von spezialisierten Onkologiepflegenden ist europaweit etabliert und zugänglich.
- Die verbesserte Freizügigkeit von Onkologiepflegenden in ganz Europa wird gefördert und erleichtert, um der steigenden Nachfrage zu begegnen.
- Die EONS definierte vor einigen Jahren drei Phasen, um die obengenannten Ziele zu erreichen:

- Phase 1: eine systematische Literaturanalyse um die Wirkung von Onkologiepflege auf Patientenoutcomes aus internationalen Studien zusammenzufassen.
- Phase 2: Beschreibung der unterschiedlichen Entwicklungsstadien der Onkologiepflege in vier kontrastierenden Ländern.
- Phase 3: Entwicklung politischer Initiativen zur Förderung der Onkologiepflege und deren Anerkennung auf politischer Ebene in verschiedenen europäischen Gesundheitssystemen.

### Phase 1: Bessere Outcomes/bessere Erfahrungen: Welchen Beitrag leistet Onkologiepflege?

Unter der Leitung der EONS research working group analysierte eine Forschungsgruppe über 200 Studien (mit mehr als 250'000 StudienteilnehmerInnen). Dieser systematische Literaturüberblick ist der erste Review, welcher einen Fokus auf den Impact richtet, den Onkologiepflege auf Patientenoutcomes und -erfahrungen hat. Es zeigte sich, dass die meisten Studien bisher in der Phase der Behandlungen durchgeführt wurden. Sehr oft wurden dort Interventionen im Bereich der Edukation, Anleitung und Beratung getestet. Viel weniger Studien fanden sich im Bereich der Prävention und des Screenings des Lebensendes und des Survivorships [1]. Auch wenn diese Studien untereinander nur begrenzt vergleichbar sind, zeigten sich in der Metaanalyse der Daten moderate Evidenzgrade zur Effektivität pflegegeleiteter Interventionen bei Schmerzen, Nausea und Erbrechen & Verstopfung und niedrige Evidenzgrade zur Effektivität pflegegeleiteter Interventionen auf Lebensqualität, Fatigue, psychologische Probleme. Leider bewertete bisher nur eine sehr geringe Anzahl von Studien die Kosten-Nutzen Bilanz, diese liessen aber einen gewissen Nutzen erkennen [2].

### Phase 2: Beschreibung der unterschiedlichen Entwicklungsstadien der Onkologiepflege in vier kontrastierenden Ländern

In dieser zweiten Phase wurden vier kontrastierende Länder (Estland, England, den Niederlanden und Deutschland) ausgesucht, um die gegenwärtige Situation der

Onkologiepflege in Europa besser zu verstehen und im Hinblick auf die Patientensicherheit zu vergleichen. Lena Sharp, Präsidentin der EONS präsentierte die Ergebnisse dieser Untersuchungen am Schweizer Kongress Onkologiepflege im März 2019 in Bern [3]. Gemeinsamkeiten zeigten sich in allen vier Ländern darin, dass überall engagierte Onkologiepflegende angetroffen wurden, die ihren Beruf liebten und die Bedeutung der Beziehung mit Patienten und deren Familien in den Vordergrund stellten. Viele äusserten aber, sich zunehmend überlastet zu fühlen.

Die Tätigkeitsbereiche Onkologiepflegender waren sehr unterschiedlich. Dies hat Konsequenzen auf deren Anerkennung und Autonomie: *«Sie dürfen Behandlungen und Medikamente verordnen... sie dürfen Endoskopien, Biopsien und kleine chirurgische Eingriffe durchführen sowie Symptommanagement, psychosoziale Unterstützung und all das, was andere Pflegefachpersonen auch tun»*, ist ein Zitat einer niederländischen Kollegin, welches Sharp präsentierte.

Auch die Weiterbildung zur Onkologiepflege ist sehr unterschiedlich. In Estland gibt es eine solche gar nicht: *«Wir müssen während der Arbeit lernen. Nach einigen Schichten an der Seite eines Kollegen, verabreichen wir die Chemo und andere Krebsmedikamente, aber ich habe keine formale Ausbildung dafür»* zitiert Sharp eine Kollegin aus Estland.

Die Befragung der Onkologiepflegenden zu Merkmalen der Patientensicherheits-Kultur zeigte signifikante Variationen zwischen den verschiedenen europäischen Ländern, die sich durch kontextuelle Faktoren, wie die Anerkennung und Bildung erklären lassen. So wurde die Sicherheitskultur (Wahrnehmung der Patientensicherheit, Offenheit für Kommunikation, Personalausstattung, Übergabe und Verlegung, nichtsanktionierende Antwort auf Fehler) in den Ländern mit besseren kontextuellen Faktoren (Niederlande und England) deutlich besser eingeschätzt. Auch diese Ergebnisse werden in Kürze publiziert.

### Phase 3: Entwicklung politischer Initiativen zur Förderung der Onkologiepflege und deren Anerkennung auf politischer Ebene in verschiedenen europäischen Gesundheitssystemen

Auf Basis dieser Arbeiten ist die EONS nun daran, die politische Landschaft auf eine Anerkennung der Onkologiepflege als Spezialisierung in ganz Europa durchzusetzen. Um allen Onkologiepflegenden Zugang zu spezialisierter Weiterbildung zu ermöglichen, wurde das EONS Cancer Nursing Education Framework [4] entwickelt. Die EONS arbeitet mit der EU und WHO zusammen aber auch mit nationalen Vereinen/individuell mit Onkologiepflegenden (z.B. Estland, Tschechische Republik, Georgien, Palästina). Es wurden bereits heute neue Weiterbildungen in Osteuropa etabliert. Ausführliche Informationen und updates finden sich auf der website der EONS ([www.cancernurse.eu](http://www.cancernurse.eu)).

### Referenzen

1. Charalambous A, et al. A scoping review of trials of interventions led or delivered by cancer nurses. *Int J Nurs Stud* 86: 36-43, 2018.
2. Daniel Kelly (2018). The RECaN project: Results from phase 1 Systematic review & meta-analysis. Präsentation an EONS11/ESMO18, München.
3. Lena Sharp, Manuela Eicher. Anerkennung der Onkologiepflege – ReCaN – eine Initiative der EONS: Wo stehen wir in der Schweiz? [https://www.onkologiepflege.ch/fileadmin/downloads/kongress/2019/Referate/11.30\\_D\\_ReCan.pdf](https://www.onkologiepflege.ch/fileadmin/downloads/kongress/2019/Referate/11.30_D_ReCan.pdf)
4. <https://www.cancernurse.eu/education/cancernursingeducation-framework.html>

### Korrespondenz:

Prof. Dr. rer. medic. Manuela Eicher  
für die ReCaN Arbeitsgruppe der EONS  
Institut Universitaire de Formation et de Recherche en Soins, Faculté de Biologie et de Médecine  
Université de Lausanne et Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois  
[manuela.eicher@unil.ch](mailto:manuela.eicher@unil.ch)

Fachwissen

2. Auflage 2019

**Empfehlungen: Dermatologische Reaktionen und unerwünschte Wirkungen unter medikamentöser Antitumorthérapie  
Prävention und Interventionen**

Information: [www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch)



# 2019/2020

## BILDUNGSANGEBOTE + NETZWERKE

## FORMATIONS CONTINUES

Detaillierte Programme: [www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch) / Programme détaillé : [www.soinsoncologiesuisse.ch](http://www.soinsoncologiesuisse.ch)

11	28.11.2019	Zürich	<b>Gastrointestinale Tumoren II</b> Schwerpunktt Themen: Ösophagus-, Pankreas-, Leberkarzinome, Ernährung
12	05.12.2019	Olten	<b>Entscheidungsprozesse begleiten</b> Aspekte der Kommunikation mit Patienten, Angehörigen und im Betreuungsteam
	12. – 13.12.2019	Olten	<b>Zielgerichtete Therapien / Immunoonkologie (Target-Programm)</b> Zunehmende Präzision in der Tumorthherapie
2020			
01	23.01.2020	Luzern	<b>Führungsseminar</b> Mein Team in belastenden Zeiten führen
03	12.03.2020	Zürich	<b>Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs</b> Eine Patientengruppe mit besonderen Anliegen
	12. – 13.03. / 14. – 15.05. / 19.06. / 28.08.2020	Zürich	<b>Lehrgang Fachexpertin/Fachexperte Dermatologie</b> Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege
04	02.04.2020	Zürich	<b>Supportive Care 2</b> Schmerzen in Notfallsituationen in der Onkologie
	23. + 24.04.2020	Zürich	<b>Zielgerichtete Therapien / Immunoonkologie (Target-Programm)</b> Zunehmende Präzision in der Tumorthherapie
05	07.05.2020	Zürich	<b>Supportive Care 3</b> Polyneuropathie, Schleimhauttoxizität, Qualität und Sicherheit in der Onkologie
	20.05.2020	Zürich	<b>Hämatologische Tumoren I</b> Maligne Lymphome, multiples Myelom und Stammzelltransplantation

Terminänderungen vorbehalten.

Weitere Daten für 2020 folgen.

# SAKK / Celgene «HEM Pioneer Grant» 2019

Le 26 juin 2019, la bourse «HEM Pioneer Grant» fut décernée dans le cadre du congrès Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC). La bourse de recherche honore cette année un projet novateur sur le thème de l'intelligence artificielle dans le diagnostic des cancers du sang. La bourse est soutenue par le SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) ainsi que Celgene GmbH.



Pre Gabriela Baerlocher (Président du jury et SAKK Board Member) avec Dre Corinne Widmer (Hôpital universitaire de Zurich)

De nombreux types de cancer du sang sont encore toujours inguérissables et raccourcissent la vie des malades dans le monde entier. La bourse «HEM Pioneer Grant» soutient des projets de recherche qui pourraient éventuellement mener à une différence décisive dans la lutte contre les cancers hématologiques. «Cette bourse promeut des idées alliant l'esprit d'innovation, le courage et une prise de folie. Obtenir un soutien en passant par les canaux de promotion classiques pourrait s'avérer difficile pour de nombreux projets présentés», explique la présidente du jury et membre du conseil du SAKK, Prof. Dr méd. Gabriela Maria Baerlocher.

Le projet de la Dr méd. Corinne Widmer a convaincu le jury. La lauréate mise sur l'intelligence artificielle en médecine: «Nous voulons combiner la méthode de diagnostic hématologique la plus ancienne avec les technologies actuelles. La croissance rapide du nombre d'approches thérapeutiques dans le domaine des maladies oncologiques confronte les médecins actifs dans ce domaine à l'acquisition continue de connaissances et à une charge ad-

ministrative accrue. Ceci mène à un conflit des ressources avec les travaux de routine coûteux en temps comme la reconnaissance morphologique des cellules sanguines, à laquelle le médecin devrait aussi s'entraîner régulièrement.» L'anatomie humaine a, en outre, ses limites: «Dans le diagnostic de routine, l'œil humain ne peut reconnaître les structures cellulaires que jusqu'à une certaine taille. Les analyses numérique existent certes déjà en hématologie, mais les appareils ont encore toujours besoin du contrôle par l'œil humain.» C'est à ce niveau que s'insère le projet de Corinne Widmer: «Nous voulons poursuivre le développement du pont entre le diagnostic humain et le diagnostic automatique. L'objectif est d'entraîner un algorithme à reconnaître les cellules sanguines pathologiques avant que ceci ne soit possible pour notre œil.» En cas de réussite, une petite goutte de sang permettrait de diagnostiquer une maladie hématologique en très peu de temps. Une optimisation supplémentaire permettrait peut-être de pronostiquer l'évolution de la maladie.

Selon Gabriela Baerlocher, impliquer l'intelligence artificielle libérerait des ressources nécessaires d'urgence et, au mieux, permettrait même d'arriver à des évaluations plus objectives. Corinne Widmer confirme qu'outre l'efficacité, son idée apporterait également d'importantes améliorations de la qualité des diagnostics qui diffèrent régulièrement dans la pratique.

La préparation de la banque d'images existante et le «machine learning» ainsi que l'entraînement de l'algorithme seront lancés dans les prochains mois. L'Hôpital universitaire de Zurich peut compter sur le soutien de l'ETH Zurich dans ce cadre.

«L'utilisation de telles interfaces entre les sciences est un thème important de nos jours. La médecine profite ainsi de la technique et vice-versa», ajoute Gabriela Baerlocher.

Le jury a pu se réjouir du dépôt de nombreux projets de haute qualité pour la bourse «HEM Pioneer Grant» 2019. La bourse de recherche sera de nouveau décernée l'année prochaine. Il faut continuer à faire face aux cancers du sang et à poser des jalons importants dans la recherche grâce à des idées novatrices et courageuses.



Contact SAKK  
Tanja Brauen  
SAKK Coordinating Center  
T+41 31 508 41 79  
tanja.brauen@sakk.ch  
www.HEMpioneer.ch

La bourse «HEM Pioneer Grant» était soutenue par:



## À propos du SAKK

Le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK) est une organisation à but non lucratif qui réalise des études cliniques dans le domaine de l'oncologie depuis 1965. Son objectif principal est de rechercher de nouveaux traitements du cancer, de poursuivre le développement des traitements existants et d'améliorer les chances de guérison des patientes et des patients atteints d'un cancer. Pour y arriver, le SAKK se base sur la coopération au sein de la Suisse ainsi qu'avec des centres et des groupes d'étude sis à l'étranger. Le SAKK est soutenu par une convention de prestations conclue avec le Secrétariat d'État à la formation, à la recherche et à l'innovation (SE-FRI) ainsi que par des partenaires comme la Ligue suisse contre le cancer et la Recherche suisse contre le cancer. Plus d'informations sur: [www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

## European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Heidi Roschitzki-Voser, ETOP Coordinating Office, Bern

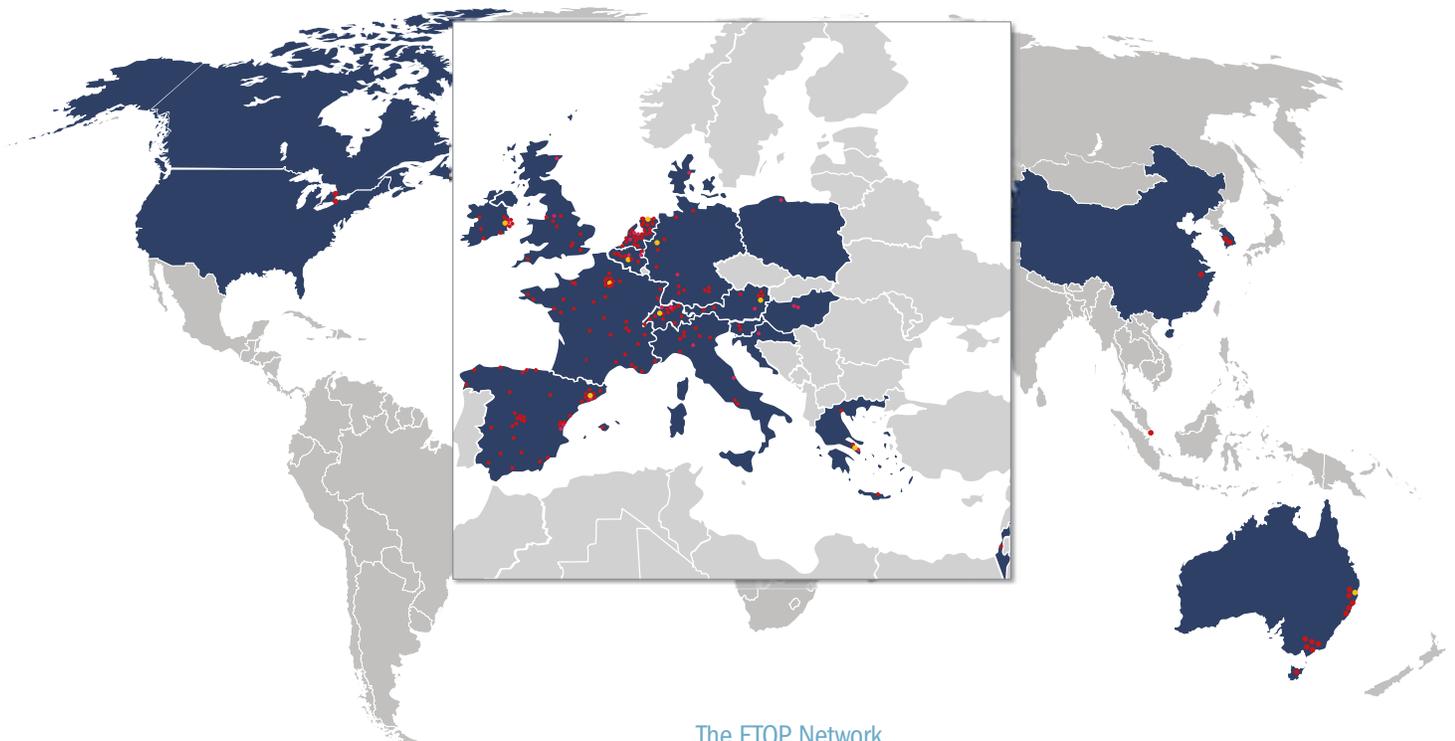
### The European Thoracic Oncology Platform (ETOP) celebrates its 10-year anniversary

The vision to unite clinical investigators and national research groups in a European Network evolved during 2008 and was broadly supported by representatives from many European countries in a meeting during the ESMO 2008 Congress in Stockholm. Shortly thereafter, in May 2009, the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) was officially founded, with the aim to promote and improve the collaboration in clinical and translational research in the field of thoracic malignancies in Europe.

As a not-for-profit organisation under Swiss law, ETOP has its headquarters in Switzerland. Rolf Stahel, Zürich, President of the Foundation Council and Chair of the Scientific Committee and Solange Peters, Scientific Co-

ordinator in Lausanne, have been and still are the driving forces behind ETOP, together with members of the Scientific Committee and distinguished investigators who chair and co-chair the clinical and translational research projects. The Coordinating Office in Bern, directed by Anita Hiltbrunner, manages the central activities of ETOP, such as study coordination, pharmacovigilance, regulatory affairs, data management, medical affairs, translational research coordination, and many more. Frontier Science Foundation Hellas, a not-for-profit organization, led by Urania Dafni and based in Athens, Greece, provides statistical expertise for all ETOP projects.

The dynamic ETOP network consists of ten academic research groups and over 220 study centres from 24 coun-



tries in Europe and beyond. This network involves both large university research institutions and smaller health care institutions. ETOP members are either single academic hospitals and clinics or collaborative groups. Such groups take over trial coordination tasks and act as intermediary between ETOP and their own sites. This provides the necessary flexibility to conduct the trial in an environment that takes into account local requirements and traditions.

## ETOP projects

The first major undertaking of ETOP was Lungscape, a project to study the molecular epidemiology of lung cancer in Europe. Seventeen major cancer centres have created a decentralized biobank of tumour samples from over 2700 patients undergoing curative resection, fully annotated with comprehensive demographic and clinical data [1]. Several Lungscape Modules have been implemented to study a variety of biomolecular markers [2-5]. Mesoscape, a mesothelioma project modelled after the Lungscape project, has followed suit.

Since its foundation, ETOP has developed 12 clinical trials. The first was the BELIEF trial; its results provided further evidence of a superior progression-free survival for patients with EGFR mutated NSCLC by combining EGFR TKI and anti-angiogenesis therapies [6, 7]. Other trials in NSCLC, such as EMPHASIS [8], SPLENDOUR [9], NICHE [10], BOOSTER and ALERT-lung followed soon thereafter. STIMULI [11] was the first ETOP trial involving immune-checkpoint inhibitors and the first such trial in limited disease small cell lung cancer. The NICOLAS [12] trial was a landmark trial in the field of immuno-oncology. The finding that concurrent immune-checkpoint inhibition and radical chemo-radiotherapy is safe and tolerable for patients with locally advanced

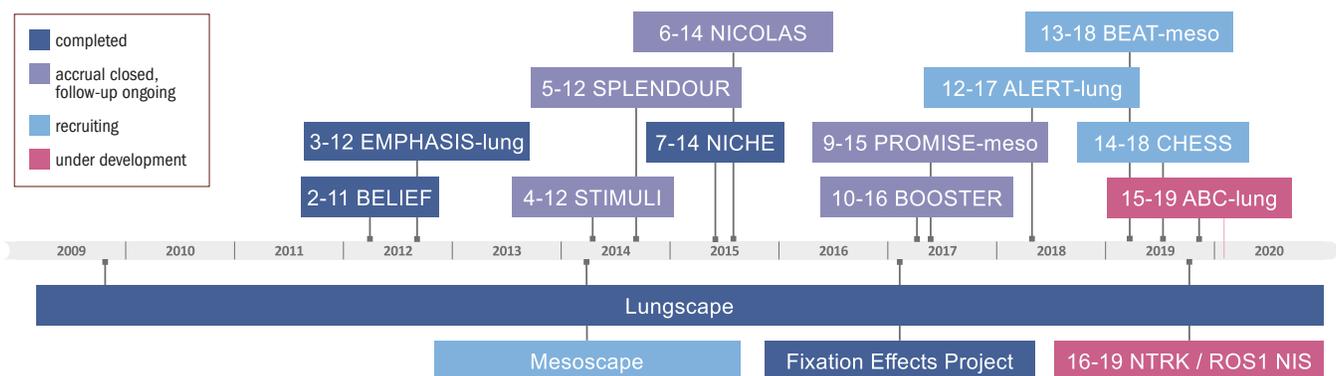
NSCLC paved the way for further immunotherapy trials such as the upcoming CHES trial on the combination of immune-checkpoint inhibition, chemotherapy, stereotactic radiotherapy and definitive local treatment in patients with oligometastatic NSCLC.

With PROMISE-meso, a randomised phase III trial, ETOP has investigated progression-free survival and overall survival of immune-checkpoint inhibition compared to single agent chemotherapy as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM). The recently activated BEAT-meso trial, a large randomised phase III trial in MPM, is investigating the addition of immune-checkpoint inhibition to standard chemotherapy and bevacizumab.

## Outlook and credits

ETOP is continuing to elaborate new trials in the field of targeted therapies and immunotherapy and starts with confidence into the next decade. Collaborative academic research remains the core of all ETOP activities within the community of investigators, also acknowledging the synergy in working together with pharmaceutical companies under the overarching aim to make a difference for current and future patients.

ETOP is sincerely grateful to the over 4,000 patients that have participated in ETOP projects, to their families, and to the investigators and their teams at all the study sites. ETOP's success is built on the partnership with collaborative groups such as the Australasian Lung Cancer Trials Group's (ALTG), Cancer Trials Ireland, Central European Cooperative Oncology Group (CECOG), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), French Lung Cancer Group (IFCT), Spanish Lung Cancer Group (GECGP), and last but not least the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK).



Overview of ETOP projects: Interventional clinical trials are shown above and non-interventional, translational research projects below the time axis.

## References

1. Peters S, Weder W, Dafni U, et al. Lungscape: resected non-small-cell lung cancer outcome by clinical and pathological parameters. *J Thorac Oncol* 9: 1675-1684, 2014.
2. Kerr KM, Dafni U, Schulze K, et al. Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. *Ann Oncol* 29: 200-208, 2018.
3. Kerr KM, Thunnissen E, Dafni U, et al. A retrospective cohort study of PD-L1 prevalence, molecular associations and clinical outcomes in patients with NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape Project. *Lung Cancer* 131: 95-103, 2019.
4. Letovanec I, Finn S, Zygoura P, et al. Evaluation of NGS and RT-PCR Methods for ALK Rearrangement in European NSCLC Patients: Results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Thorac Oncol* 13: 413-425, 2018.
5. Rulle U, Tsourti Z, Casanova R, et al. Computer-Based Intensity Measurement Assists Pathologists in Scoring Phosphatase and Tensin Homolog Immunohistochemistry - Clinical Associations in NSCLC Patients of the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Cohort. *J Thorac Oncol* 13: 1851-1863, 2018.
6. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 5: 435-444, 2017.
7. Curioni A, Stahel RA, Carcereny E, et al. Evolution and clinical impact of EGFR mutations in circulating free DNA in the BELIEF trial. *Ann Oncol* 2018. p. viii513.
8. Peters S, Stahel RA, Dafni U, et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Failing First-Line Platinum-Based Doublet Chemotherapy Stratified by VeriStrat Good versus VeriStrat Poor. The European Thoracic Oncology Platform (ETOP) EMPHASIS-lung Trial. *J Thorac Oncol* 12: 752-, 2017762.
9. Peters S, Danson SJ, Hasan B, et al. A randomised phase III trial evaluating the addition of denosumab to standard first-line treatment in advanced NSCLC: The ETOP and EORTC SPLENDOUR trial. *Ann Oncol* 2018. p. viii498.
10. Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U, et al. Afatinib in non-small cell lung cancer with HER2 mutations: results of the prospective, open-label phase II NICHE trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J Thorac Oncol* 14: 1086-1094, 2019.
11. De Ruyscher D, Pujol J-L, Popat S, et al. STIMULI: A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after standard of care chemo-radiotherapy conducted by ETOP and IFCT. *Ann Oncol* 2016. p. vi493-vi6.
12. Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemoradiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer - The ETOP NICOLAS trial. *Lung Cancer* 133: 83-87, 2019.

## Correspondence:

Solange Peters, MD PhD  
ETOP Scientific Coordinator  
solange.peters@chuv.ch  
www.etop-eu.org

## ESMO WOMEN FOR ONCOLOGY AWARD

**Prof. Cristiana Sessa**, consultant for gynecological cancers and former deputy chief of research at the Oncology Institute of Southern Switzerland, has received the ESMO Women for Oncology Award during the ESMO congress in Barcelona because of her contribution to the career development of young women in oncology.

During her award lecture, starting from her personal experience, she showed the role mentors and women support can play in the early career of women oncologists. Lack of self-confidence and leadership training are penalising young female oncologists who still today face many difficulties in getting leadership positions in their professional activities.

The Women for Oncology initiative of ESMO is a network of female professionals in oncology which aims to support young female oncologists in their career and to provide the opportunities and the skills needed to become recognized leaders in their working field.



## International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

Heidi Roschitzki-Voser, IBCSG Coordinating Center, Bern

### Dr. Angelo Di Leo, IBCSG Scientific Committee Co-Chair wins the ESMO Lifetime Achievement Award 2019

The European Society for Medical Oncology (ESMO), the leading organization for medical oncology, has revealed the 2019 winners of its annual awards.

Dr. Angelo Di Leo wins the ESMO Lifetime Achievement Award 2019 in tribute to his outstanding career dedicated to cancer research and education. <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/ESMO-Awards-Announced>

Dr. Di Leo is an internationally renowned expert in breast cancer, who pioneered research into the biology of these tumours and contributed significantly to the development of personalized treatment approaches for cancer patients. He also developed the medical oncology department at the Hospital of Prato, Italy, into a leading national centre for integrated cancer care and clinical research.

In the name of the entire IBCSG family, we express our sincere congratulation to Dr. Angelo Di Leo, the IBCSG Scientific Committee Co-Chair, for this prestigious award!

### Current IBCSG trials targeting CDK4/6 inhibition

Uncontrolled cell proliferation is the hallmark of cancer and tumour cells have often acquired damage to genes that directly regulate their cell cycles [1, 2].

In the human cell cycle the cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) and the homologous CDK6 control the progression from the G1 into S phase and their primary target is the retinoblastoma susceptibility gene product (Rb). Rb mediates the cell cycle arrest in the G1 phase through sequestration of the transcriptional factors of the E2F family [2-4]. Active Rb inhibits cell proliferation by binding the E2F transcription factors to halt the G1/S transition. Phosphorylation of Rb (pRb) by the cyclin-D1-CDK4/6 leads to inactivation of Rb and the subsequent transcrip-

tion of requisite genes for S-phase entry, permitting cell division to proceed (Fig. 1) [6].

The cyclin-D1-CDK4/6-Rb axis is important in a number of malignancies, particularly oestrogen receptor (ER)-positive breast cancer. Oestrogen has been shown to drive cyclin-D1 transcription, which increases the rate of progression from the G1 to the S phase [7-9].

The development of the potent, highly selective CDK4/6 inhibitors palbociclib, abemaciclib and ribociclib have greatly improved the management of hormone receptor (HR)-positive metastatic breast cancer [10, 11].

Several trials have demonstrated the benefit of CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy in ER-positive (ER+) advanced breast cancer in first or subsequent lines of therapy and the trials PALOMA-2 and -3 (palbociclib), MONALEESA-2, -3 and -7 (Ribociclib) and MONARCH-2 and-3 (Abemaciclib) have led to FDA drug approvals of these agents [11].

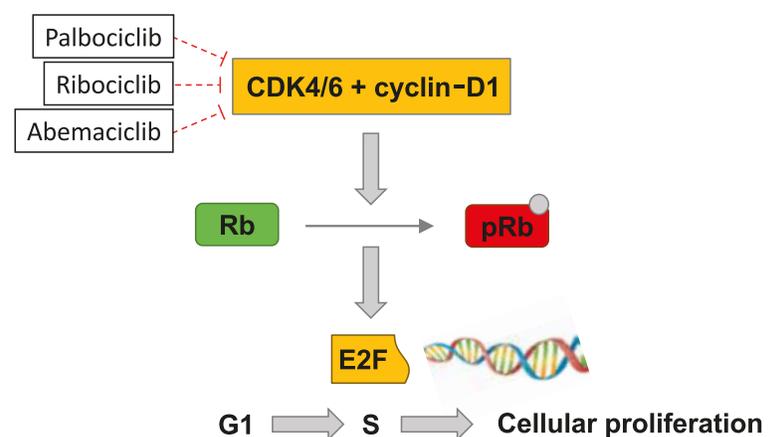


Fig. 1. The cyclin-D1-CDK4/6-Rb pathway to regulate cell proliferation (adapted from [5]).

CDK4/6 inhibitors are also under investigation for HR-positive / HER2-negative early breast cancer, including the PALLAS trial in which IBCSG participates (ABCSG 42 / BIG 14-03 / IBCSG 52-15).

The IBCSG has developed and is currently sponsoring three ongoing trials in the early and advanced disease settings, where the CDK4/6 inhibitor palbociclib is combined either with endocrine therapy or with endocrine therapy and HER-blockade.

**PYTHIA** is the first IBCSG sponsored trial with palbociclib. It is a multicentre, prospective single arm phase II trial of palbociclib plus fulvestrant in postmenopausal patients with HR-positive/HER2-negative, endocrine-resistant metastatic breast cancer. The strength of PYTHIA lies in the translational research focused-objectives. The main objective will assess a series of potential biomarkers of disease responsiveness – gene mutations, copy number aberrations, and gene-expression signatures – measured in primary and metastatic tumour. PYTHIA (IBCSG 53-14/BIG 14-04) is conducted in conjunction with BIG and the AURORA platform (IBCSG 51-14/BIG 14-01) and centres in Belgium, Italy and the UK are participating in this trial. The trial has reached its final sample size of 124 patients in March 2019. Treatment and follow-up continue as per protocol and we expect the primary analyses to begin during early 2020.

Building on the results from the CALOR Trial (IBCSG 27-02/BIG 1-02), the IBCSG developed POLAR, another CDK4/6 inhibitor trial targeting CDK 4/6 inhibition in HR-positive / HER2-negative setting.

**POLAR** is a multicentre, randomised phase III trial comparing adjuvant palbociclib in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for patients with HR-positive/HER2-negative resected isolated locoregional recurrence (ILRR) of breast cancer.

Isolated local or regional recurrence of breast cancer after mastectomy or lumpectomy indicates an increased risk of metastases and decreased survival. The results from CALOR trial strongly suggested that tailoring treatment according to the disease characteristics of the local recurrence provides a better indication of the possible responsiveness to treatment than a reliance on the characteristics of the primary tumour.

POLAR is sponsored and coordinated by the IBCSG and conducted under the BIG umbrella (IBCSG 59-19/BIG 18-02) in collaboration with GEICAM/SOLTI, Unicancer and the ABCSG. The trial will enroll 400 patients from

approximately 35 centres in Austria, France, Hungary, Italy, Spain and Switzerland.

The cyclin-D1-CDK4/6 pathway is not only critical for the development of HR-positive tumours. Molecular alterations involving the Rb pathway frequently also occur in HER2-positive breast cancer [12, 13]. Preclinical studies demonstrated that ER-positive and HER2-positive cell lines are sensitive to CDK4/6 inhibitors and that combination of CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy or CDK4/6 inhibitors and anti-HER2 agents are synergistic in these breast cancer models [14].

**TOUCH** is a multicentre, randomised phase II trial investigating neoadjuvant therapy for elderly patients with HR-positive/HER2-positive early breast cancer. TOUCH is assessing the efficacy, in terms of pathological complete response at surgery, of a chemotherapy-free regimen of palbociclib in combination with endocrine therapy and dual HER2-blockade versus a regimen of paclitaxel in combination with HER2-blockade.

The trial has a strong translational research rationale, built on the gene-signature of functional loss of Rb (RBsig). This signature is prognostic in luminal breast cancer subtypes and can predict response to the CDK4/6 inhibitor palbociclib. Among patients with ER-positive/HER2-positive breast cancer, those with RBsig HIGH derive benefit from chemotherapy and might be resistant to CDK4/6 inhibitors. On the other end, patients with RBsig LOW breast cancer who derive little benefit from chemotherapy may benefit from CDK4/6 inhibitors [15].

The TOUCH trial is sponsored and coordinated by IBCSG (IBCSG 55-17) in collaboration with Unicancer/Gerico. Target sample size is 144 randomised patients. The trial was launched December 2018 and is activated in Switzerland, Italy, Belgium and France.

## References

1. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 274: 1672-1677, 1996.
2. Hunt T, Nasmyth K, Novak B. The cell cycle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366: 3494-3497. 2011.
3. Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 81: 323-330, 1995.
4. Nurse P, Masui Y, Hartwell L. Understanding the cell cycle. *Nat Med* 4: 1103-1106, 1998.
5. Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther* 12: 321-330, 2018.
6. Wang JY, Knudsen ES, Welch PJ. The retinoblastoma tumor suppressor protein. *Adv Cancer Res* 64: 25-85, 1994.
7. Butt AJ, McNeil CM, Musgrove EA, Sutherland RL. Downstream targets of growth factor and oestrogen signalling and endocrine resistance: the potential roles of c-Myc, cyclin D1 and cyclin E. *Endocr Relat Cancer* 12 (Suppl 1): S47-59, 2005.

8. Musgrove EA, Lee CS, Buckley MF, Sutherland RL. Cyclin D1 induction in breast cancer cells shortens G1 and is sufficient for cells arrested in G1 to complete the cell cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 8022-8026, 1994.
9. Nair BC, Vadlamudi RK. Regulation of hormonal therapy resistance by cell cycle machinery. *Gene Ther Mol Biol* 12: 395, 2008.
10. Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A, Sutherland RL. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nature reviews Cancer* 11: 558-572, 2011.
11. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep* 21: 25, 2019.
12. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490: 61-70, 2012.
13. Migliaccio I, Di Leo A, Malorni L. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 26: 568-575, 2014.
14. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 11: R77, 2009.
15. Malorni L, Piazza S, Ciani Y, et al. A gene expression signature of retinoblastoma loss-of-function is a predictive biomarker of resistance to palbociclib in breast cancer cell lines and is prognostic in patients with ER positive early breast cancer. *Oncotarget* 7: 68012-68022, 2016.

### Correspondence:

Heidi Roschitzki-Voser, PhD  
 IBCSG Coordinating Center  
 Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern  
[heidi.roschitzki@ibcsg.org](mailto:heidi.roschitzki@ibcsg.org), [www.ibcsg.org](http://www.ibcsg.org)



Lehrgang der Onkologiepflege Schweiz

 Onkologiepflege Schweiz  
 Soins en Oncologie Suisse  
 Cure Oncologica Svizzera

## Fachexpertin/Fachexperte Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege

### Neue Therapieoptionen – neue Herausforderungen

Veränderungen an Haut, Schleimhaut, Nägeln und Haaren unter medikamentöser Tumorthherapie, sowie in Kombination mit Radiotherapie, sind zunehmend klinisch relevant und fordern einen multidisziplinären Managementansatz. Pflegefachpersonen im Bereich Onkologie nehmen hierbei eine Schlüsselrolle ein.

Damit Onkologiepflegefachpersonen im Management dermatologischer Reaktionen wirksam sowie individuell agieren, unterstützen und begleiten können, werden aktuelle fachliche Kenntnisse und spezifische Kompetenzen benötigt.

Daten Lehrgang 2020  
 in Zürich (6 Tage)

12. - 13. März 2020  
 14. - 15. Mai 2020  
 19. Juni 2020  
 28. August 2020

Weitere Informationen:  
[onkologiepflege.ch](http://onkologiepflege.ch)

# 30. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie

27.–29. Februar 2020

Kantonsspital St.Gallen/CH



Kantonsspital  
St.Gallen

**Kursinformation:** Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch tätige Kliniker (Onkologen, Radiotherapeuten, Internisten) konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten, Mini-Symposien und interaktiven Meet-The-Expert-Sessions sowie Arbeitsgruppen werden wichtige Themen der aktuellen klinikorientierten Onkologie aufgegriffen.

**Kursleitung:** Prof. Dr. U. Güller, St.Gallen/CH, Prof. Dr. Ch. Driessen, St.Gallen/CH

**Wissenschaftliche Leitung:** Prof. Dr. U. Güller, St.Gallen/CH, Prof. Dr. Ch. Driessen, St.Gallen/CH, Prof. Dr. J. Beyer, Bern/CH, Prof. Dr. W. Eisterer, Klagenfurt/AT, Prof. Dr. A. Neubauer, Marburg/DE, Prof. Dr. A. Ochsenbein, Bern/CH, Prof. Dr. L. Plasswilm, St.Gallen/CH

**Frühbucherrabatt:** bis 15. Dezember 2019

**Online-Anmeldung:** ab Oktober 2019 unter [www.kssg.ch/klinische-onkologie](http://www.kssg.ch/klinische-onkologie)

**Akkreditierungen angefragt bei:** European CME, SGMO, SGIM, SRO und SGH-SSH

**Weitere Informationen auf:** [www.kssg.ch/klinische-onkologie](http://www.kssg.ch/klinische-onkologie)

## Ischiasschmerzen bei Neurolymphomatose als Erstmanifestation eines primären Hodenlymphomes

Davide Facchinelli<sup>1</sup>, Esteban Ciliberti<sup>2</sup>, Emanuele Zucca<sup>2</sup>, Georg Stüssi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Section of Hematology, Department of Medicine, University of Verona, Verona, Italy

<sup>2</sup> Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Bellinzona, Switzerland

### Abstract

Neurolymphomatose (NL) beschreibt die Infiltration von peripheren und/oder kranialen Nerven und Nervenwurzeln durch maligne lymphatische Zellen. Hier berichten wir über den Fall eines 73-jährigen Mannes mit Ischias-NL und Sehstörungen als Erstmanifestation eines primären Hodenlymphomes. Bei klinischem Verdacht auf NL in der Bildgebung sollte eine genaue Abklärung der extranodalen Organe mit hohem Risiko für ZNS Beteiligung durchgeführt werden. Aufgrund des häufig aggressiven Verlaufs und der hohen Mortalität von B-Zell-Lymphomen mit Ischias-NL, empfiehlt sich ein frühzeitiger und aggressiver Chemotherapie-Ansatz mit ZNS-ausgerichteten Wirkstoffen.

### Einführung

Der Begriff Neurolymphomatose (NL) wird verwendet, um die lokalisierte Infiltration von peripheren und/oder kranialen Nerven durch maligne lymphatische Zellen zu beschreiben, die durch meningo-radikuläre Ausbreitung verursacht werden [1, 2]. NL ist eine sehr seltene Erkrankung und tritt nur in 0,85-2,9% der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen auf [3]. Sie kann sich als mononeuritische oder symmetrische Neuropathie und als rein demyelinisierende oder gemischt axonale und demyelinisierende Neuropathie manifestieren [4]. Wir beschreiben hier einen Fall eines primären Hodenlymphomes (PTL) mit Erstmanifestation von Sehstörungen und NL im Bereich des Ischias.

### Fallbericht

Der 73-jährige Patient wurde im November 2018 wegen seit drei Monaten bestehenden Schmerzen in der linken unteren Extremität und Sehstörungen des linken Auges in der Neurologie vorstellig.

Ausser den beschriebenen Merkmalen bestanden keine weiteren neurologischen Symptome, und der Patient verneinte B-Symptome (Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiss) und übermässigen Alkoholkonsum. In der Vorgeschichte des Patienten fand sich ein beidseitiger Ka-

tarakt, eine granulomatöse Uveitis, eine durchgemachte B. burgdorferi-Infektion sowie eine arterielle Hypertension. Eine Magnetresonanztomographie der Wirbelsäule und des Gehirns zeigte eine posteriore Uveitis und eine Entzündung der linken Nervenwurzeln L5 und S1, die Nervenleitgeschwindigkeit bestätigte eine akute axonale Schädigung des linken Ischias-Nervs und daraus folgend eine neurogene Myopathie. Die Liquor-Analyse ergab keine Hinweise auf Malignität und Erythrozyten-Sedimentationsrate, Laktat-Dehydrogenase, C-reaktives Protein, antinukleäre Antikörper sowie Rheumafaktor lagen allesamt im Normbereich.

Differentialdiagnostisch wurde unter anderem ein Schwannom, eine neoplastische Meningeose, eine Autoimmunerkrankung oder ein NL in Betracht gezogen. Der Patient lehnte jedoch weitere Abklärungen ab, weshalb eine empirische Therapie mit Prednison (1 mg/kg/Tag) und Pregabalin begonnen wurde. Trotz dieser Therapie entwickelte der Patient in den folgenden 3 Monaten eine Paraparese und eine Parästhesie der unteren Extremitäten und erstmalig wurde auch ein ungewollter Gewichtsverlust festgestellt.

Zur weiteren Diagnostik wurde eine Pars plana Vitrektomie durchgeführt. In der zytologischen Untersuchung des Glaskörpers fanden sich einige grosse, monomorphe Zellen mit Hyperchromasie, und grober Chromatinstruktur. Immunphänotypisch bestätigten sich klonale B-Lymphozyten (CD19+, CD20+, CD38+, lambda+ und CD5-) verdächtig für das Vorhandensein eines diffusen grosszelligen B-Zell Lymphomes. Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT-Untersuchung zeigte eine Vergrösserung des linken Ischias-Nervs und der Wurzeln L5-S1 mit Aufnahme von FDG (Abb. 1a). Eine erneute Liquoruntersuchung sowie eine Knochenmarksbiopsie inklusive Immunphänotypisierung erbrachten keine Hinweise für eine Lymphominfiltration. Als nächster diagnostischer Schritt wurde eine Suralisbiopsie durchgeführt, die eine Demyelinisierung im Rahmen einer Vaskulitis zeigte. Aufgrund des hohen Risikos einer Nervenverletzung mit bleibenden Schäden wurde eine Ischias-Biopsie vom Patienten abgelehnt.

Zwei Monate später wurde die PET-CT wiederholt, die eine Zunahme der Läsion des Ischias-Nervs bilateral sowie eine neue PET-positive Läsion des linken Hodens zeigte (Abb. 1b, 1c). In der anschliessend durchgeführten linksseitigen Orchiektomie konnte endlich die Diagnose eines diffusen grossen B-Zell-Lymphoms vom Typ Non-Germinal Center (Non-GCB) gesichert werden. Die Histologie zeigte eine diffuse Infiltration durch grosszellige Lymphozyten, die positiv für CD19, CD20, CD38, CD79a, Lambda, PAX5 (paired box protein 5) und negativ für CD5, CD10, CD30 und bcl-6 (B-cell lymphoma) waren.

Nach der Diagnosesicherung wurde eine immunochemotherapeutische Behandlung nach dem R-CHOP-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) sowie eine ZNS Prophylaxe mit Methotrexat begonnen, die bereits nach dem ersten Zyklus eine deutliche klinische Verbesserung der Schmerzsymptomatik sowie der Parästhesien der unteren Extremitäten brachten und die PET-positiven Läsionen waren nach drei

Zyklen R-CHOP komplett verschwunden. Nach Abschluss der systemischen Therapie ist eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens geplant.

### Diskussion

Dieser klinische Fall beschreibt eine ungewöhnliche Erstmanifestation eines primären Hodenlymphomes mit einer Sehstörung und peripherer Neuropathie im Rahmen einer Ischias-Neurolymphomatose.

Primäre Hodenlymphome werden meist durch eine schmerzlose Hodenschwellung in einem initialen Stadium diagnostiziert (80%) [5]. Eine primäre ZNS Beteiligung bei Diagnosestellung ist sehr selten (3%). Im weiteren Verlauf besteht jedoch ein erhebliches Risiko eines ZNS-Rezidives (20% nach 5 Jahren und 35% nach 10 Jahren), weshalb eine ZNS-orientierte Prophylaxe in der Erstbehandlung empfohlen wird [5]. In der Literatur ist nur ein Fall einer NL eines kranialen Nervs als Erstmanifestation eines PTL beschrieben [6]. Während in dem publizierten Fall die fehlende Hodenbeteiligung nur klinisch beurteilt wurde, konnte in unserem Fall eine initiale Hodenbeteiligung mittels PET-CT ausgeschlossen werden. In beiden Fällen erhielten die Patienten einen Steroid-Therapieversuch, welcher theoretisch das Fortschreiten des PTL beeinflusst haben könnte.

Aus unklaren Gründen zeigen isolierte Neurolymphomatosen im Rahmen von Non-Hodgkin Lymphomen eine Prädisposition für den Ischias-Nerv [7-10]. Es wird diskutiert, dass das Lymphom von B-Lymphozyten abstammt, welche entlang des Ischias-Nervs wandern oder dort residieren [11]. Alternativ wird auch eine hämatogene Ausbreitung diskutiert, wobei die Target-Spezifität der Lymphozyten durch spezifische Adhäsions-Moleküle erklärt wird, die gegen periphere Nerven gerichtet sind.

In Tabelle 1 sind alle publizierten Fälle einer Ischias NL als Erstmanifestation oder bei Rezidiv von Lymphomen zusammengestellt [7, 11-30]. In den meisten Fällen tritt die Ischias-NL als Erstmanifestation auf, in vier Fällen wurde eine Ischias-NL jedoch auch als Rezidiv-Manifestation beschrieben [12-15]. Das Durchschnittsalter der Patienten bei der Diagnose beträgt 58 Jahre mit einer leichten Prädominanz von männlichen Patienten (M:F-Verhältnis 1,5:1). Mehrheitlich ist der linke Ischias-Nerv betroffen (64%), in 27% der rechte und in den restlichen 9% findet sich eine bilaterale Nervenbeteiligung. Häufig zeigt sich ein initial indolenter Krankheitsverlauf und die Symptome können mit einer lumbalen Bandscheibenpathologie mit langsam fortschreitenden Schmerzen, Taubheitsgefühl und Schwäche in der betroffenen unteren Extremität verwechselt werden. Aus diesem Grund ist die Diagnose

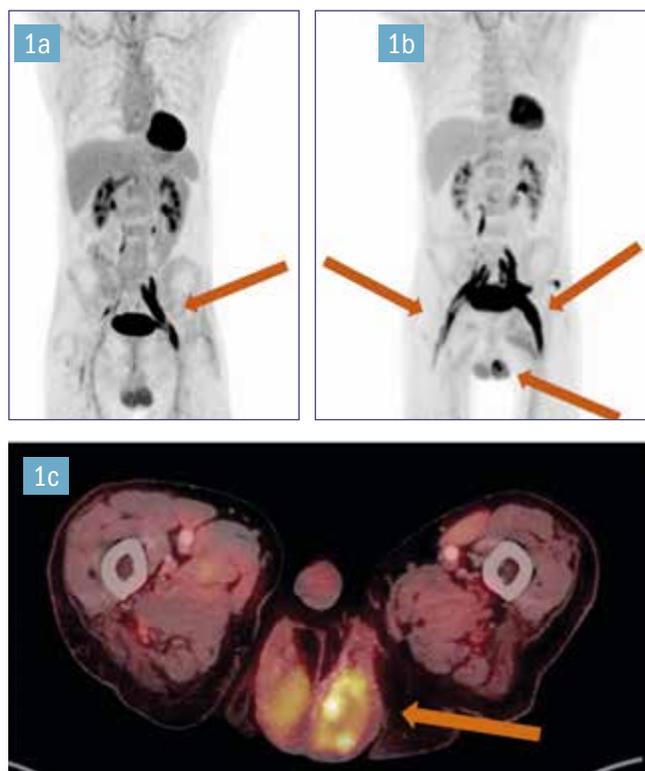


Abb.1. PET-CT-Scan-Bilder.

1a. Erhöhte FDG-Aufnahme und Vergrößerung des linken Ischiasnervs und der Wurzeln L5-S1.  
1b, 1c. Zwei Monate später, progressive Zunahme der FDG-Aufnahme des bilateralen Ischiasnervs und des linken Hodens.

Case	Alter (Jahre)	Geschlecht	Lokalisation	Beginn der Symptome	Dauer vor der Diagnose (Monate)	KM	ZNS	Histologie	Behandlung	Ergebnis
Purohit <sup>16</sup>	64	F	rechts	Schwäche und sensorische Störungen	18	neg		Zentrozytisch	Chirurgie, Strahlentherapie	Rückfall nach 36 Monaten, systemische Erkrankung
Pillay <sup>17</sup>	61	M	links	Schmerzen, Fussheber-Lähmung	12	neg		B-Zell Lymphom	Strahlentherapie	CR nach 12 Monaten
Eusebi <sup>18</sup>	72	M	rechts	motorisch-sensorische Neuropathie	24	neg		Hochgradiges B-Zell Lymphom	Chirurgie, Strahlentherapie	Verstorben nach 16 Monaten an einem systemischen Rückfall
Kanamori <sup>19</sup>	34	M	links	Schmerz	6	neg		T-Zell NHL	Chemotherapie, Strahlentherapie	CR nach 30 Monaten
Roncaroli <sup>20</sup>	44	M	links	Schwäche und Taubheitsgefühl	10			DLBCL	Chemotherapie, Strahlentherapie	Verstorben nach 50 Monaten an einem ZNS-Rezidiv
Quinones <sup>11</sup>	52	M	rechts	Schwäche und sensorische Störungen	12	neg	neg	Hochgradiges B-Zell Lymphom	Chemotherapie, Strahlentherapie	Verstorben nach 18 Monaten an einem ZNS-Rezidiv
Misdradj <sup>21</sup>	62	F	links	Schmerzen, Fussheber-Lähmung	5			DLBCL	Chemotherapie, Strahlentherapie	PR nach 57 Monaten
	49	M	rechts	Schmerzen, verminderte Fussfunktion	8			DLBCL	Chemotherapie	Verstorben nach 6 Monaten an einem ZNS-Rezidiv
Preston <sup>22</sup>	52	F	links	Fussheber-Lähmung	6		neg	DLBCL	Strahlentherapie	
Descamps <sup>7</sup>	55	M	links	Schwäche und Schmerz	18	neg	neg	DLBCL	Chemotherapie	CR nach 48 Monaten
Strobel <sup>23</sup>	59		links	Glutealschmerzen und progressive Lähmung	60			DLBCL	Chemotherapie	CR nach der Therapie
Teng <sup>24</sup>	58	M	rechts	Taubheitsgefühl	6	neg		DLBCL	Chirurgie, Chemotherapie	Verstorben nach dem ersten Zyklus an einer Infektion
Rojas-Marcos <sup>25</sup>	80	M	links	Schmerzen und Taubheitsgefühl		neg		DLBCL	Chemotherapie, Strahlentherapie	Verstorben nach 6 Monaten an Sepsis
Kahraman <sup>26</sup>	63	F	links	Schmerz	12		neg	DLBCL	Chemotherapie	CR nach 10 Monaten
Deivaraju <sup>12</sup>	23	F	links	Parästhesie, Taubheitsgefühl	-			DLBCL Rezidiv	-	-
Advani <sup>27</sup>	72	M	links	Parästhesie, Schmerzen, Schwäche in der Sohle des linken Fusses	24	neg	neg	Hochgradiges B-Zell Lymphom	Chemotherapie, Strahlentherapie	CR nach 18 Monaten
Usami <sup>28</sup>	68	M	links	Sinnesstörung	12			DLBCL		
Priori <sup>29</sup>	72	F	rechts	Fussheber-Lähmung	-			DLBCL	Chemotherapie	SD nach 3 Monaten
Gorospa <sup>30</sup>	49	F	beidseitig	Schmerzen und sensorische Neuropathie	4			DLBCL Rezidiv	Chemotherapie, Strahlentherapie	PR
Schuster <sup>13</sup>	54	F	links	Schmerz und Taubheitsgefühl	3	neg	pos	B-Zell Lymphom Rezidiv	Chemotherapie + ASCT	-
Ganeshalingam <sup>14</sup>	84	M	beidseitig	Schmerz				B-Zell Lymphom Rezidiv	Chemotherapie	CR
Narita <sup>15</sup>	77	F	links	Schmerz			neg	DLBCL Rezidiv	Chemotherapie, Strahlentherapie	CR

Tab. 1. Publierte Fallberichte von Ischias-Neurolymphomatosen. KM: Knochenmark; ZNS: Zentralnervensystem; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; DLBCL: diffuses grosses B-Zell-Lymphom; CR: vollständige Remission; PR: Teilremission; SD: stabile Erkrankung; ASCT: autologe Stammzelltransplantation.

oft sehr schwierig mit einer medianen Verzögerung der Diagnosestellung von 14 Monaten (Bereich 3-60) nach Beginn der Symptomatik.

Zurzeit gibt es keine Standards für die Diagnose von NL und die histologische Diagnosestellung wird durch das erhebliche Risiko von Nervenschädigungen während der Biopsie erschwert. Liquor-Untersuchungen haben eine tiefe diagnostische Sensitivität, eventuell weisen MRI- oder PET-CT Bildgebung eine höhere Sensitivität zur Identifizierung von NL auf. Vor kurzem berichtete die International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group über eine positive Rate von 84% mit PET-CT, verglichen mit einer positiven Rate von 77% der MRI beim Nachweis von NL [31].

Es gibt keine Standards oder klinische Studien für die Behandlung der NL. Die meisten Patienten in den publizierten Fallbeschreibungen wurden mit Chemotherapie allein (45%) oder mit Chemo-Radiotherapie (35%) behandelt. Die meisten Patienten wurden in der Prä-Rituximab Ära behandelt, nach Einführung erhielten praktisch alle Patienten (6/7) eine Chemo-Immunotherapie. 20% der Patienten wurden mit Strahlentherapie allein behandelt. In zwei Fällen mit Strahlentherapie und in einem mit Chemotherapie wurde vor der Behandlung eine diagnostische und/oder therapeutische chirurgische Intervention durchgeführt.

Leider sind die Ergebnisse unabhängig von der Behandlungsmodalität unbefriedigend. Bei 14 Patienten mit durchschnittlicher Beobachtungszeit von 21 (1-57) Monaten kam es insgesamt zu 6/14 (43%) Todesfällen. Zwei von ihnen starben an einer infektiösen Komplikation während der Chemotherapie, einer an einem systemischen Rückfall und drei an einem ZNS-Rezidiv des Lymphoms 6 bis 50 Monate nach Beginn des klinischen Ischias-NL. In Anbetracht des hohen Risikos für ein ZNS-Rezidiv empfehlen einige Autoren eine Liquor-Untersuchung und eine MRI des ZNS bei Diagnosestellung, um eine gleichzeitige leptomeningeale und parenchymale Beteiligung auszuschliessen und eine abschliessende ZNS-orientierte Prophylaxe einzuleiten [9]. In drei publizierten Fällen wurde eine Autopsie durchgeführt und zeigte mikroskopische Infiltrationen durch das Lymphom auch in anderen Nervenstrukturen, die in der Bildgebung nicht nachweisbar waren, was darauf hinweist, dass die NL von Beginn an eine systemische Erkrankung ist [11, 18, 21].

## Fazit

In diesem Artikel beschreiben wir einen Fall von PTL mit einer Ischias-NL als Erstmanifestation. Bei klinischem Verdacht auf NL in der Bildgebung sollte eine genaue Abklärung der extranodalen Organe mit hohem Risiko für

ZNS Beteiligung durchgeführt werden (Hoden, Knochenmark, Haut, Brust, Orbita, Nase und Nasennebenhöhlen, Lunge, Epiduralraum und Retroperitoneum) [32]. Bei klinischem oder radiologischem Verdacht sollte eine gezielte Biopsie durchgeführt werden. Die optimale Behandlung dieser Erkrankung ist unklar. Aufgrund des häufig aggressiven Verlaufs, des ZNS-Tropismus und der hohen Mortalität von B-Zell-Lymphomen mit Ischias-NL, empfiehlt sich jedoch ein frühzeitiger und aggressiver Chemotherapie-Ansatz mit ZNS-ausgerichteten Wirkstoffen.

## Literatur

1. Aregawi DG, Sherman JH, Douvas MG, Burns TM, Schiff D. Neuroleukemiosis: Case report of leukemic nerve infiltration in acute lymphoblastic leukemia. *Muscle Nerve* 38: 1196-1200, 2008. doi:10.1002/mus.21089.
2. Grisold W, Klimpfner M, Maehr B, et al. Peripheral nerve involvement in lymphoma: the meninges as the crucial barrier between meningeal spread and neurolymphomatosis. *J Peripher Nerv Syst* 12: 58-60, 2007. doi:10.1111/j.1529-8027.2007.00120.x.
3. Baehring JM, Damek D, Martin EC, et al. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol* 5: 104-115, 2003. doi:10.1093/neuonc/nop021.
4. Shree R, Goyal MK, Modi M, et al. The Diagnostic Dilemma of Neurolymphomatosis. *J Clin Neurol* 12: 274-281, 2016. doi:10.3988/jcn.2016.12.3.274.
5. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21: 20-27, 2003. doi:10.1200/JCO.2003.11.141.
6. Sunami Y, Gotoh A, Hamano Y, et al. Various neurological symptoms by neurolymphomatosis as the initial presentation of primary testicular lymphoma. *Case Rep Oncol* 8: 200-204, 2015. doi:10.1159/000381874.
7. Descamps MJL, Barrett L, Groves M, et al. Primary sciatic nerve lymphoma: A case report and review of the literature. *J Neurosurg Neurosurg Psychiatry* 77: 1087-1089, 2006. doi:10.1136/jnnp.2006.087577.
8. Chevalier X, Hermine O, Authier FJ, Gaulard P, Gherardi RK. Carpal tunnel syndrome due to T cell lymphoma. *Arthritis Rheum* 38: 1707-1709, 1995. doi:10.1002/art.1780381125.
9. Chamberlain MC, Fink J. Neurolymphomatosis: a rare metastatic complication of diffuse large B-Cell lymphoma. *J Neurooncol* 95: 285-288, 2009. doi:10.1007/s11060-009-9918-0.
10. Gonzalvo A, McKenzie C, Harris M, Biggs M. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Radial Nerve. *Neurosurgery* 67: E872-E873, 2010. doi:10.1227/01.NEU.0000374852.65670.7D.
11. Quiñones-Hinojosa A, Friedlander RM, Boyer PJ, Batchelor TT, Chiocca EA. Solitary sciatic nerve lymphoma as an initial manifestation of diffuse neurolymphomatosis. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 92: 165-169, 2000. doi:10.3171/jns.2000.92.1.0165.
12. Deivaraju. Isolated Recurrence of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Sciatic Nerve. *World J Oncol* 5: 126-128, 2014. doi:10.14740/wjon736w.
13. Schuster NM, Volney SJ, Kamdar MM. Sciatic Lymphoma Mimicking Lumbar Radiculopathy. *Pain Med* 19: 2091-2092, 2018. doi:10.1093/pm/pny153.
14. Ganeshalingam R, Roach P, Schembri GP. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Recurring as Neurolymphomatosis on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 44: 145-147, 2019. doi:10.1097/RLU.0000000000002388.

15. Narita K, Kobayashi H, Kitadate A, et al. Neurolymphomatosis of the sciatic and tibial nerves as an initial presentation of lung diffuse large B cell lymphoma detected by positron emission tomography/computed tomography. *Int J Hematol* 2019 Jul 15. doi:10.1007/s12185-019-02705-y. [Epub ahead of print].
16. Purohit DP, Dick DJ, Perry RH, Lyons PR, Schofield IS, Foster JB. Solitary extranodal lymphoma of sciatic nerve. *J Neurol Sci* 74: 23-34, 1986. doi:10.1016/0022-510X(86)90188-7.
17. Pillay PK, Hardy RW, Wilbourn AJ, Tubbs RR, Lederman RJ. Solitary Primary Lymphoma of the Sciatic Nerve: Case Report. *Neurosurgery*. 1988;23(3):370-371. doi:10.1227/00006123-198809000-00016
18. Eusebi V, Bondi A, Cancellieri A, Canedi L, Frizzera G. Primary malignant lymphoma of sciatic nerve. Report of a case. *Am J Surg Pathol* 14: 881-885, 1990. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389819>. Accessed August 17, 2019.
19. Kanamori M, Matsui H, Yudoh K. Solitary T-cell lymphoma of the sciatic nerve: case report. *Neurosurgery* 36: 1203-1205, 1995. doi:10.1227/00006123-199506000-00024.
20. Roncaroli F, Poppi M, Riccioni L, Frank F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the sciatic nerve followed by localization in the central nervous system: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 40:618-621; discussion 621-622, 1997. doi:10.1097/00006123-199703000-00038.
21. Misdraji J, Ino Y, Louis DN, et al. Primary Lymphoma of Peripheral Nerve. *Am J Surg Pathol* 24: 1257-1265, 2000. doi:10.1097/00000478-200009000-00009.
22. Preston DC, Shapiro BE. Lymphoma of the sciatic nerve. *J Clin Neuromuscul Dis* 2: 227-228, 2001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19078640>. Accessed August 17, 2019.
23. Strobel K, Fischer K, Hany TF, Poryazova R, Jung HH. Sciatic nerve neurolymphomatosis - Extent and therapy response assessment with PET/CT. *Clin Nucl Med* 32: 646-648, 2007. doi:10.1097/RLU.0b013e3180a1ac74.
24. Teng L-H, Lu D-H, Xu Q-Z. Tumor arising in the right sciatic nerve of a 58-year-old man. *Neuropathology* 29: 637-639, 2009. doi:10.1111/j.1440-1789.2009.01021.x.
25. Rojas-Marcos I, Montero-Perea E, Salinas-Martín M V, Encinas V, Pujol M, Martino M. [Primary sciatic nerve lymphoma]. *Neurologia* 25: 65-67, 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388466>. Accessed August 17, 2019.
26. Kahraman S, Sabuncuoglu H, Gunhan O, Gurses MA, Sirin S. A rare reason of foot drop caused by primary diffuse large b-cell lymphoma of the sciatic nerve: Case report. *Acta Neurochir (Wien)* 152: 125-128, 2010. doi:10.1007/s00701-009-0339-9.
27. Advani P, Paulus A, Murray P, et al. A rare case of primary high-grade large B-cell lymphoma of the sciatic nerve. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* 15: e117-e120, 2015. doi:10.1016/j.clml.2014.12.001.
28. Usami M, Murase K, Takada K, et al. [Neurolymphomatosis of the sciatic nerve diagnosed by FDG-PET/CT]. *Rinsho Ketsueki* 57: 52-55, 2016. doi:10.11406/rinketsu.57.52
29. Priori A, Magno S, Campiglio L, Lovati E, Tagliabue L. Imaging of sciatic lymphoma. *Muscle Nerve* 56: E22-E23, 2017. doi:10.1002/mus.25698.
30. Gorospe L, Gallego-Rivera JI, Rioja-Martín ME, Chinea-Rodríguez A. Bilateral sciatic nerve neurolymphomatosis: PET/CT findings. *Ann Hematol* 96 1059-1060, 2017. doi:10.1007/s00277-017-2988-8.
31. Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 115: 5005-5011, 2010. doi:10.1182/blood-2009-12-258210.
32. Siegal T, Goldschmidt N. CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: if, when, how and for whom? *Blood Rev* 26: 97-106, 2012. doi:10.1016/j.blre.2011.12.001.

### Korrespondenz:

Davide Facchinelli  
 Sezione di Ematologia, Dipartimento di Medicina  
 Università di Verona, I-37129 Verona  
 davide.facchi@hotmail.it  
 PD Dr. med. Georg Stüssi  
 Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI)  
 CH-6500 Bellinzona, Switzerland  
 georg.stuessi@eoc.ch

# SAKK / Celgene “HEM Pioneer Grant” 2019

The “HEM Pioneer Grant” was awarded on 26 June 2019 during the Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC). This year, the research prize pays tribute to an innovative project on the topic “Use of artificial intelligence in the diagnosis of blood cancer”. The grant is supported by the SAKK (Swiss Group for Clinical Cancer Research) and by Celgene GmbH.



Prof. Dr. med. Gabriela Baerlocher (Jury President and SAKK Board Member) with Dr. med. Corinne Widmer (University Hospital Zurich)

Many types of blood cancer remain incurable and cut short the lives of patients worldwide. The “HEM Pioneer Grant” supports research projects which may make a critical difference in the fight against blood cancer. “This grant promotes ideas combining innovative spirit, courage and a touch of craziness. For many of the submitted projects, it would be difficult to obtain support from classic funding bodies”, explains Jury President and SAKK Board Member Prof. Dr. med. Gabriela Baerlocher.

Dr. med. Corinne Widmer’s project convinced the jury. She focuses on artificial intelligence in medicine: “We want to combine the oldest diagnostic method of hematology with current technology. With rapidly increasing new therapeutic approaches for hemato-oncological diseases, physicians are confronted in this field with a constantly expanding knowledge build-up and increased administrative effort. This leads to a

conflict of resources with time-consuming routine work, such as morphological blood analysis, which also requires regular training.” In addition, human anatomy is limited: “Identification of cellular structures for the human eye is only possible in routine diagnostics up to a certain size. Digital hemogram analysis by hematology analyzers indeed already exists, but the devices still require the human eye for verification.” This is where Corinne Widmer comes in with her project: “We want to further reinforce the bridge between human and automated diagnostics. The aim is to develop an algorithm that detects diseased blood cells even before we can detect them by eye.” If this succeeds, a small drop of blood will enable diagnosis of a hematological disease within a very short time. Further optimization may give an indication of the further course of the disease.

According to Gabriela Baerlocher, inclusion of artificial intelligence in the field of medicine frees up urgently-needed resources and, in the best case, even makes more objective assessments possible. Corinne Widmer confirms that her idea, in addition to efficiency, also contributes major quality improvements in diagnoses,

where results obtained in practice are frequently variable.

The existing image database will be prepared in the coming months and the “machine learning” and algorithm training will be taken in hand. For this, Zurich University Hospital may count on the support of ETH Zurich. “Use of such science interfaces is an important issue nowadays. Medicine profits from technology and vice versa”, says Gabriela Baerlocher.

The Jury welcomed numerous, high-quality submissions for the 2019 “HEM Pioneer Grant”. Next year, the research prize will be awarded again. The goal is to continue to defy blood cancer and thanks to innovative, courageous ideas, to set important milestones in research.



Contact SAKK  
Tanja Brauen  
SAKK Coordinating Center  
T+41 31 508 41 79  
tanja.brauen@sakk.ch  
www.HEMpioneer.ch

The “HEM Pioneer Grant” was supported by:



## About SAKK

The Swiss Group for Clinical Cancer Research [Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung] (SAKK) is a non-profit organization, which has been conducting clinical studies in Oncology since 1965. Its most important objective is to research new cancer therapies, to further develop existing treatments and to improve the chances for cancer patients of being cured. This occurs through cooperation within Switzerland and in collaboration with foreign centers and study groups. The SAKK is supported by a performance agreement with the State Secretariat for Education, Research and Innovation (SBFI) as well as by partners such as the Swiss Cancer League [Krebsliga Schweiz] and the Swiss Cancer Research Foundation [Krebsforschung Schweiz]. Further information is available at: [www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

Liebe Autorin, lieber Autor

Wir freuen uns, dass Sie einen Artikel für unsere Zeitschrift verfassen und bitten Sie, beim Schreiben Ihres Manuskripts folgende Hinweise zu beachten:

## Manuskript

- |              |   |
|--------------|---|
| Format       | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Word-Dokument unformatiert [Schwerpunkt- und Spezialartikel max. 15'000 Zeichen inkl. Leerzeichen; Krebs(forschungs)-zentren/Fallbesprechungen max. 20'000 Zeichen inkl. Leerzeichen], ohne Bilder, Tabellen oder Graphiken</li> <li>➤ Bilder, Tabellen, Graphiken in separaten Dateien</li> <li>➤ Anschrift mit Titel, Postadresse, E-Mail- und Telefonverbindung des Autors</li> </ul> |
| Aufbau       | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dachzeile und Überschrift</li> <li>➤ Einleitung (kurze Zusammenfassung des Artikels von max. 500 Zeichen inkl. Leerzeichen)</li> <li>➤ Text mit Zwischentiteln</li> <li>➤ Schlussfolgerung/Fazit</li> </ul>  |
| Illustration | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Normalerweise nicht mehr als 2 aussagekräftige Abbildungen und/oder Tabellen als separate Original-Dateien</li> </ul>  |
| Literatur    | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Referenzen (max. 30) werden gemäss der Reihenfolge im Text arabisch nummeriert und im Text in eckige Klammern z.B. [1] gesetzt und am Ende des Manuskripts in einer Liste aufgeführt, z.B. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 130: 1409-1417, 2017.</li> </ul>   |
| Abgabe       | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Das Manuskript bitte per E-Mail an <a href="mailto:sabina.briner@sakk.ch">sabina.briner@sakk.ch</a> senden.</li> </ul>   |

## Gut-zum-Druck

Nach Revision und Setzen des Manuskripts erhalten Sie Ihren Artikel zur Durchsicht und Freigabe.

- Zu beachten**
- Für besondere Anliegen wenden Sie sich bitte direkt an die Redaktion an [sabina.briner@sakk.ch](mailto:sabina.briner@sakk.ch)
  - Bei Verzögerungen oder Unklarheiten bitten wir Sie, uns so früh wie möglich zu informieren.

**Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit!**

## 2019

29.11.-01.12.  
Milan, IT  
**4<sup>th</sup> ESO-ESMO-RCE Clinical Update on Rare Adult Solid Cancers**  
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy  
*raretumours@eso.net, www.eso.net*

## 2020

23.-27.01.  
Limassol, CY  
**8<sup>th</sup> ESO Arab and Southern European Countries Masterclass in Clinical Oncology**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland  
*knupfer@eso.net, www.eso.net*

31.01.-03.02.  
Nijmegen, NL  
**2<sup>nd</sup> Masterclass in Endoscopy in Gastrointestinal Oncology**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland  
*lcarvalbo@eso.net, www.eso.net*

27.-29.02.  
St. Gallen, CH  
**30. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie, Kantonsspital St. Gallen**  
*gabi.laesser@kssg.ch, www.kssg.ch/klinische-onkologie*

19.-21.03.  
St. Gallen, CH  
**5<sup>th</sup> St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference – Primary Therapy of Early GI Cancer**  
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen  
*info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch*

21.-26.03.  
Seva, E  
(Barcelona area)  
**13<sup>th</sup> ESO-EONS Masterclass in Oncology Nursing**  
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy  
*aciocchini@eso.net, www.eso.net*

21.-26.03.  
Seva, E  
(Barcelona area)  
**19<sup>th</sup> ESO-ESMO Masterclass in Clinical Oncology**  
European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy  
*aciocchini@eso.net, www.eso.net*

26.03.  
Bern, CH  
**22. Schweizer Onkologiepflege Kongress / 22<sup>ème</sup> Congrès Suisse des soins en oncologie**  
*www.onkologiepflege.ch, www.soinsoncologiesuisse.ch*

27.-28.03.  
Stresa, I  
**23<sup>rd</sup> IELSG Annual Meeting**  
*ielsg@eoc.ch – www.ielsg.org*

22.-26.04.  
Buenos Aires, RA  
**6<sup>th</sup> ESO-ESMO Latin-American Masterclass in Clinical Oncology**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland  
*lcarvalbo@eso.net, www.eso.net*

23.-25.04.  
Warth b.  
Frauenfeld, CH  
**24. Internationales Seminar Palliativbetreuung von Tumorkranken, Kartause Ittigen**  
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen  
*info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch*

13.-15.05.  
Zürich, CH  
**SAKK Semi-Annual Meeting**  
*www.sakk.ch*

14.-19.05.  
Vodice, HR  
**7<sup>th</sup> ESO-ESMO Eastern Europe and Balkan Region Masterclass in Medical Oncology**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland  
*dknupfer@eso.net, www.eso.net*

26.-28.05.  
Tuzla, BIH  
**ESO Course on Pathology of Gynaecological Tumours**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland  
*dknupfer@eso.net, www.eso.net*

06.-11.06.  
Bucharest, RO  
**8<sup>th</sup> ESO-SIOP Europe Masterclass in Paediatric Oncology**  
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland  
*azampetti@eso.net, www.eso.net*

10.-11.09.  
St. Gallen, CH  
**23. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis**  
Informationen: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen  
*info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch*