

# Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin bei Brustkrebs: eine laienverständliche Zusammenfassung der DESTINY-Breast03-Studie

Javier Cortés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncology Department, International Breast Cancer Center (IBCC), Pangaea Oncology, Quiron Group, Barcelona, Spanien

Erster Entwurf eingereicht am: 12. Mai 2023; zur Veröffentlichung angenommen am: 21. Sept. 2023; online veröffentlicht am: noch zu bestätigen

## Zusammenfassung

### Worum geht es in dieser Zusammenfassung?

Dies ist eine Zusammenfassung eines wissenschaftlichen Artikels über die DESTINY-Breast03-Studie, der im März 2022 im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht wurde. In die Studie wurden 524 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen. HER2-positiv bedeutet, dass der Tumor eine hohe Konzentration eines Proteins namens HER2 enthält. Bei allen Teilnehmern hatte sich der Krebs nach einer vorherigen Behandlung verschlimmert. Die Behandlung, die den Teilnehmern zuvor verabreicht worden war, war eine Kombination des Medikaments Trastuzumab mit einem bestimmten chemotherapeutischen Wirkstoff namens Taxan. Die Wissenschaftler wollten herausfinden, ob ein Medikament namens Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) den Krebs der Patienten besser bekämpfen konnte als die Standardbehandlung. Die Standardbehandlung ist das Medikament Trastuzumab Emtansin (T-DM1). Die Wissenschaftler haben sich die Ergebnisse dieser Studie angesehen, bevor sie abgeschlossen war. Dies ist eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse.

### Was waren die Ergebnisse?

In dieser Studie haben die Wissenschaftler herausgefunden, dass das Risiko, an der Krankheit zu sterben, und das Risiko, dass sich der Krebs verschlimmerte, in der T-DXd-Gruppe im Vergleich zur T-DM1-Gruppe um 72 % reduziert war. Dies wird auch progressionsfreies Überleben genannt.

Bei 79,7 % der Teilnehmer in der T-DXd-Gruppe ist der Tumor stark geschrumpft oder ganz verschwunden, während dieser Anteil in der T-DM1-Gruppe bei 34,2 % lag.

Während der Studie traten bei 10,9 % der Teilnehmer, die T-DXd erhielten, schwere medikamentenbedingte medizinische Probleme auf, während es bei denen, die T-DM1 erhielten, 6,1 % waren.

10,5 % der Teilnehmer, die T-DXd erhielten, erkrankten an medikamentenbedingter interstitieller Lungenerkrankung (ILD) oder Pneumonitis (Lungenentzündung), während dieser Anteil bei denen, die T-DM1 erhielten, 1,9 % betrug. ILD und Pneumonitis sind potenziell schwere Lungenprobleme.

Als sich die Wissenschaftler die Ergebnisse erstmals ansahen, konnten sie noch nicht sicher sein, dass Patienten, die T-DXd erhielten, insgesamt länger überleben würden, als diejenigen, die T-DM1 erhielten. Aber als sie sich die Ergebnisse im späteren Studienverlauf ansahen, fanden sie heraus, dass die Teilnehmer, die T-DXd erhielten, insgesamt länger überlebten, als diejenigen, die T-DM1 erhielten. Diese neueren Ergebnisse wurden separat veröffentlicht und sind nicht Teil dieser Zusammenfassung. Am Ende dieser Zusammenfassung ist ein Link zu umfassenderen Informationen über die neueren Ergebnisse aufgeführt.

### Was bedeuten die Ergebnisse?

T-DXd brachte den Teilnehmern insgesamt einen bedeutenden Nutzen im Vergleich zu T-DM1. T-DXd könnte eine Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs sein, der zuvor behandelt wurde.

## Wer sollte diesen Artikel lesen?

Diese Zusammenfassung könnte hilfreich für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs sowie ihre Angehörigen und Betreuer sein. Sie könnte auch hilfreich für Patientenführer und medizinische Fachkräfte sein, einschließlich derjenigen, die nach Behandlungsoptionen für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs suchen.

## Wo kann ich den Originalartikel finden, auf dem diese Zusammenfassung basiert?

Der vollständige Titel der Originalveröffentlichung im *New England Journal of Medicine* lautet: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. (Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin bei Brustkrebs.)

Sie können die Originalveröffentlichung kostenlos hier lesen: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

## Wer hat diese klinische Studie finanziert?

Daiichi Sankyo Co., Ltd, und AstraZeneca haben diese Studie finanziert. Die Studie wurde von Daiichi Sankyo Co., Ltd, für die Datenerhebung und -auswertung entworfen und durchgeführt und von der Ethikkommission jedes Partnerzentrums genehmigt. Im März 2019 hat AstraZeneca mit Daiichi Sankyo Co., Ltd, eine Vereinbarung für Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) geschlossen. Alle Autoren und Sponsoren haben sich an der Auswertung der Daten, der Verfassung des Berichts und der Durchsicht des Manuskripts beteiligt und die endgültige Genehmigung erteilt, das Manuskript zur Veröffentlichung einzureichen.

## Was ist fortgeschrittener HER2-positiver Brustkrebs?

Bei Personen mit **Brustkrebs** ist der Körper nicht in der Lage, das Wachstum von abnormalen Zellen in der Brust zu kontrollieren. Diese zusätzlichen Zellen können Tumoren bilden, die sich auf andere Körperregionen ausbreiten können.

HER2 ist ein Protein, das auf der Oberfläche einiger Zellen zu finden ist. Brustkrebs mit hohen HER2-Konzentrationen wird **HER2-positiver Brustkrebs** genannt.

HER2-positive Brustkrebszellen wachsen oft schnell und breiten sich auf andere Körperregionen aus. Wenn dies geschieht, spricht man von **fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs**.

## Wie werden Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs normalerweise behandelt?

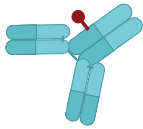
Derzeit werden Chemotherapeutika, die Krebszellen abtöten, eingesetzt, um Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs zu behandeln.

Es gibt auch zugelassene Medikamente, die keine Chemotherapeutika sind und speziell für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs entwickelt wurden. Eins dieser Medikamente heißt Trastuzumab. Trastuzumab ist ein im Labor hergestellter Antikörper, der an HER2-Proteine bindet und verhindert, dass Tumoren wachsen. Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist ein anderes Medikament, das üblicherweise zur Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs eingesetzt wird. T-DM1 enthält Trastuzumab sowie ein Chemotherapeutikum.

Trotz der Behandlung mit diesen Medikamenten kehrt der Krebs oft zurück. Darum suchen die Wissenschaftler nach neuen Medikamenten, die bessere Möglichkeiten bieten könnten, um fortgeschrittenen HER2-positiven Brustkrebs zu behandeln.

## Was ist Trastuzumab Emtansin (T-DM1)?

### T-DM1:



ist ein Medikament, das aus zwei Teilen besteht. Ein Teil ist Trastuzumab, das an HER2-Proteine auf der Oberfläche von Tumorzellen bindet. Der andere Teil ist ein Chemotherapeutikum. Wenn T-DM1 in den Körper gelangt, heftet sich der Trastuzumab-Teil an die Tumorzellen an. Dadurch kann T-DM1 eine Dosis eines Chemotherapeutikums direkt in die Zellen abgeben und diese abtöten.

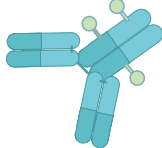


wird als intravenöse Infusion (als Flüssigkeit direkt in die Vene) verabreicht.

T-DM1 war in einigen Ländern bereits als Behandlung zugelassen, als diese Studie durchgeführt wurde. Zu Beginn der Studie war T-DM1 die Standardbehandlung für Patienten, deren Krebs nach der ersten Behandlung, die sie erhalten hatten, zurückgekehrt war.

## Was ist Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)?

### Das Studienmedikament T-DXd:



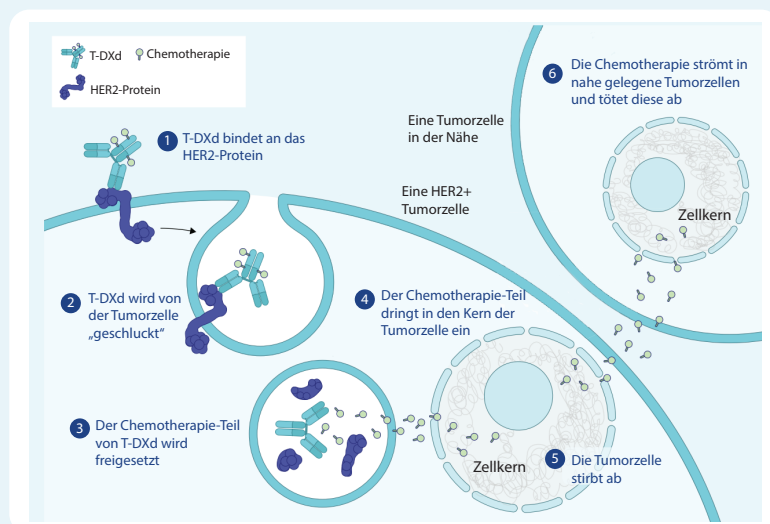
hat zwei Teile: Trastuzumab und ein Chemotherapeutikum. **T-DXd** ähnelt **T-DM1**, aber es hat ein anderes Chemotherapeutikum, das in jeder Dosis in einer höheren Konzentration vorliegt.



wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Die Wissenschaftler wollten herausfinden, wie gut T-DXd im Vergleich zu T-DM1 wirkt und wie sicher es ist.

## Wie funktioniert T-DXd?



Genauere Informationen zum Wirkmechanismus von T-DXd finden Sie hier: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0245>.

## Über die DESTINY-Breast03-Studie



### Studienziele

- Herausfinden, ob T-DXd bei Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs besser wirkt als T-DM1
- Herausfinden, ob T-DXd bei Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs sicher ist



- Im Gang, im Juli 2018 begonnen
- Ergebnisse ausgewertet im Mai 2021

524  
Teilnehmer

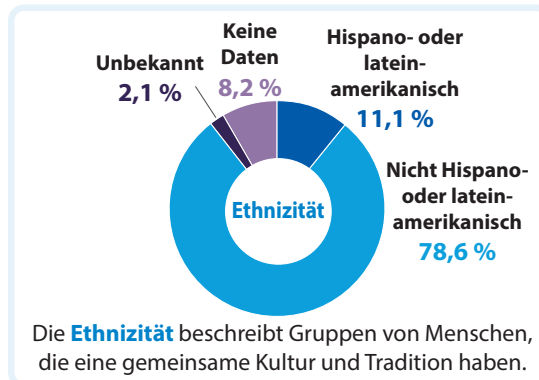
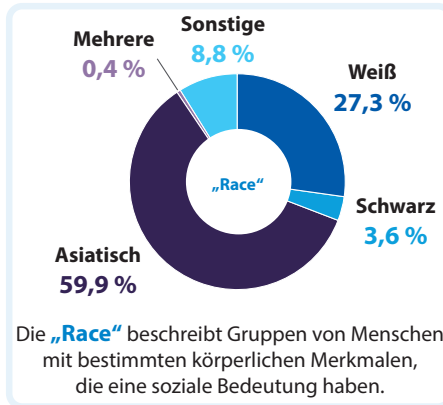
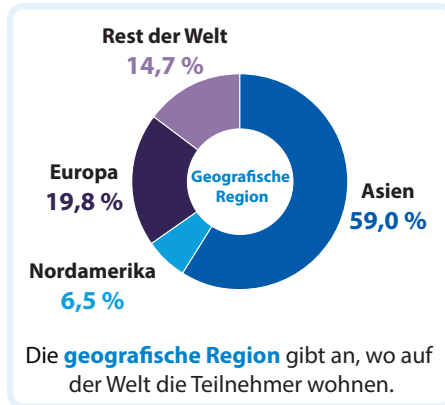


Diese Studie war eine **offene Studie**. Das bedeutet, dass alle Teilnehmer, Wissenschaftler und Ärzte wussten, welche Behandlung jedem Teilnehmer verabreicht wurde.

## Über die Teilnehmer der DESTINY-Breast03-Studie

### Angaben zu den Studienteilnehmern:

**Alter:  
20 bis 83  
Jahre**



#### Alle Studienteilnehmer:

- ✓ hatten **lokal fortgeschrittenen** oder **metastasierten** HER2-positiven Brustkrebs
- ✓ erlebten eine Verschlimmerung ihres Krebses, nachdem sie eine oder beide von zwei anderen Behandlungen erhalten hatten: Trastuzumab und ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Taxane

**Lokal fortgeschritten:** Der Krebs hat sich auf Körperregionen in der Nähe des Organs, von dem er ausgegangen ist, ausgebreitet.

**Metastasiert:** Der Krebs hat sich auf entfernt gelegene Körperregionen ausgebreitet.

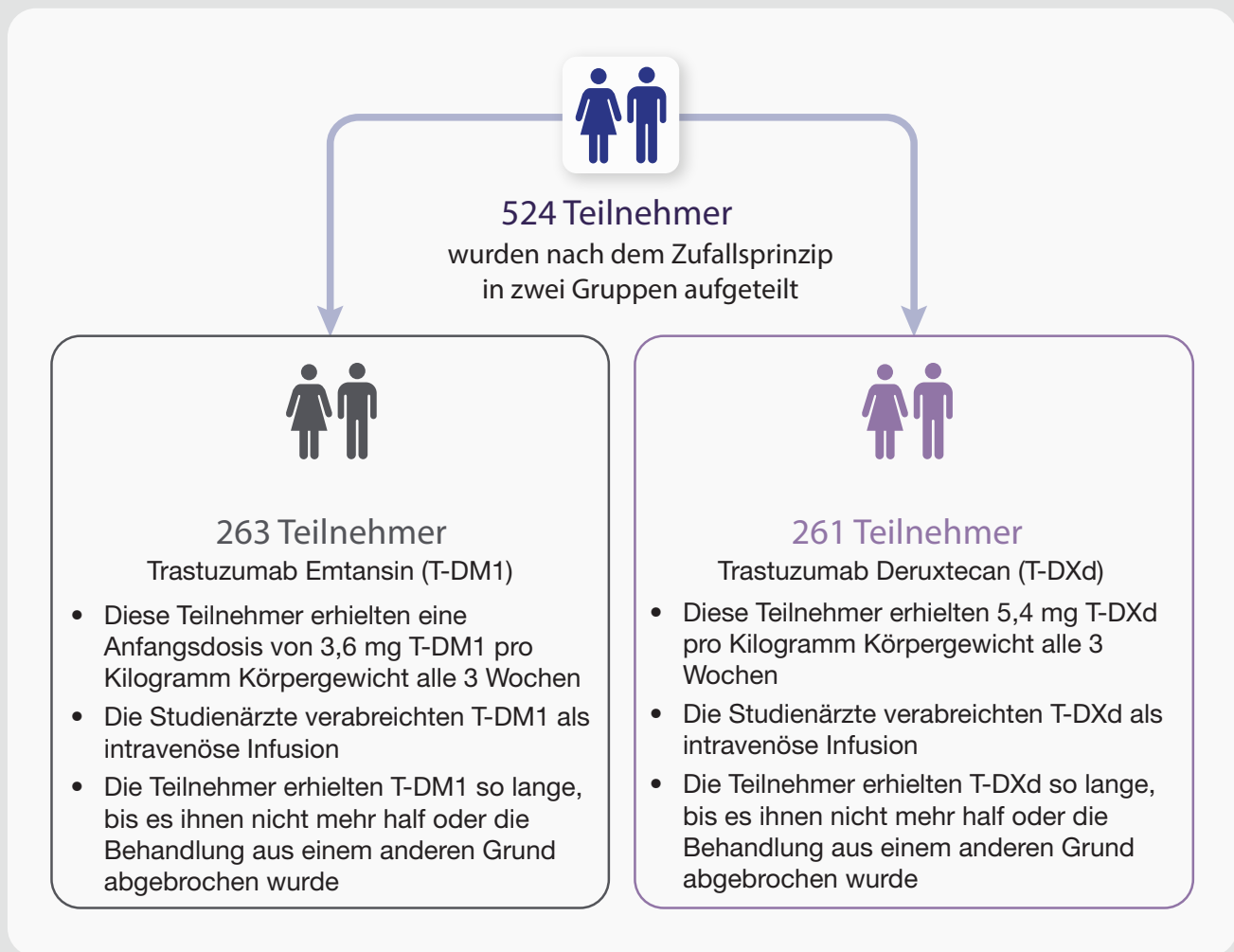
#### Keiner der Studienteilnehmer:

- ✗ wurde zuvor mit einem Medikament gegen den fortgeschrittenen Krebs, das T-DXd oder T-DM1 ähnelt, behandelt
  - *Diese Art von Behandlung wird Antikörper-Wirkstoff-Konjugat genannt.*
- ✗ hat zuvor Steroide zur Behandlung von nicht-infektiöser **Pneumonitis** oder **interstitieller Lungenerkrankung (ILD)** benötigt
- ✗ wies bei der Aufnahme in die Studie Symptome auf, die eine ILD oder Pneumonitis vermuten ließen
- ✗ hatte einen Tumor im Gehirn, der Symptome hatte oder behandelt werden musste

**Pneumonitis:** Entzündung des Lungengewebes

**Interstitielle Lungenerkrankung (ILD):** Eine Gruppe nicht-infektiöser Lungenerkrankungen, die Vernarbung und Versteifung der Lunge verursachen können

## Wie wurde die Studie durchgeführt?



## Was waren die Ergebnisse?

Um zu vergleichen, wie gut T-DXd und T-DM1 wirkten, mussten die Wissenschaftler verschiedene Fragen beantworten.

Eine Frage war, ob die Medikamente bewirkten, dass die Tumoren der Teilnehmer schrumpften oder verschwanden. Um dies zu messen, verwendeten sie eine Reihe von Bewertungskriterien, die RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors = Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren) genannt werden. Mit Hilfe von RECIST konnten sie einstufen, wie gut jeder Tumor auf die Behandlung ansprach. Die Kategorien waren:

- **Komplette Remission:** Der Tumor ist verschwunden
- **Partielle Remission:** Der Tumor ist um mindestens 30 % geschrumpft
- **Stabile Erkrankung:** Der Tumor ist nicht geschrumpft und hat sich nicht verschlimmert
- **Fortschreitende Erkrankung:** Der Tumor hat sich vergrößert und verschlimmert

Hat T-DXd den Patienten geholfen, länger zu leben, ohne dass sich ihr Krebs verschlimmerte?

JA

T-DXd hat das Risiko, dass die Patienten starben oder dass sich ihr Krebs verschlimmerte, im Vergleich zu T-DM1 um **72 %** verringert.



**75,8 % der Teilnehmer** in der T-DXd-Gruppe lebten nach 12 Monaten noch, ohne dass sich ihr Krebs verschlimmert hatte.



**34,1 % der Teilnehmer** in der T-DM1-Gruppe lebten nach 12 Monaten noch, ohne dass sich ihr Krebs verschlimmert hatte.

Um die Frage zu beantworten, berechneten die Wissenschaftler das **progressionsfreie Überleben**. Das bedeutet, wie lange die Teilnehmer nach Verabreichung der Behandlung lebten, ohne dass sich ihr Krebs verschlimmerte.

Sprachen mehr Patienten komplett oder partiell auf T-DXd an?

JA



**79,7 % der Patienten** sprachen komplett oder partiell auf T-DXd an.



**32,2 % der Patienten** sprachen komplett oder partiell auf T-DM1 an.

Um die Frage zu beantworten, berechneten die Wissenschaftler das **Gesamtansprechen**. Das ist die Zahl der Teilnehmer, deren Tumoren während der Studie auf die Behandlung ansprachen. Dazu analysierten die Wissenschaftler Aufnahmen von den Tumoren der Teilnehmer.

Hat T-DXd bewirkt, dass die Teilnehmer länger lebten?

Als die Ergebnisse analysiert wurden, konnten die Wissenschaftler noch nicht sicher sein, dass Teilnehmer, die T-DXd erhielten, länger lebten.



**94,1 % der Teilnehmer** in der T-DXd-Gruppe lebten nach 12 Monaten noch.



**85,9 % der Teilnehmer** in der T-DM1-Gruppe lebten nach 12 Monaten noch.

Um die Frage zu beantworten, berechneten die Wissenschaftler das **Gesamtüberleben**. Das bedeutet, wie lange die Teilnehmer lebten, nachdem sie entweder T-DXd oder T-DM1 erhalten hatten.

Als die Wissenschaftler sich die Ergebnisse im späteren Studienverlauf ansahen, fanden sie heraus, dass die Teilnehmer, die T-DXd erhielten, insgesamt länger überlebten, als diejenigen, die T-DM1 erhielten. Diese neueren Ergebnisse wurden separat veröffentlicht und sind nicht Teil dieser Zusammenfassung. Am Ende dieser Zusammenfassung ist ein Link zu mehr Informationen über die neueren Ergebnisse aufgeführt.

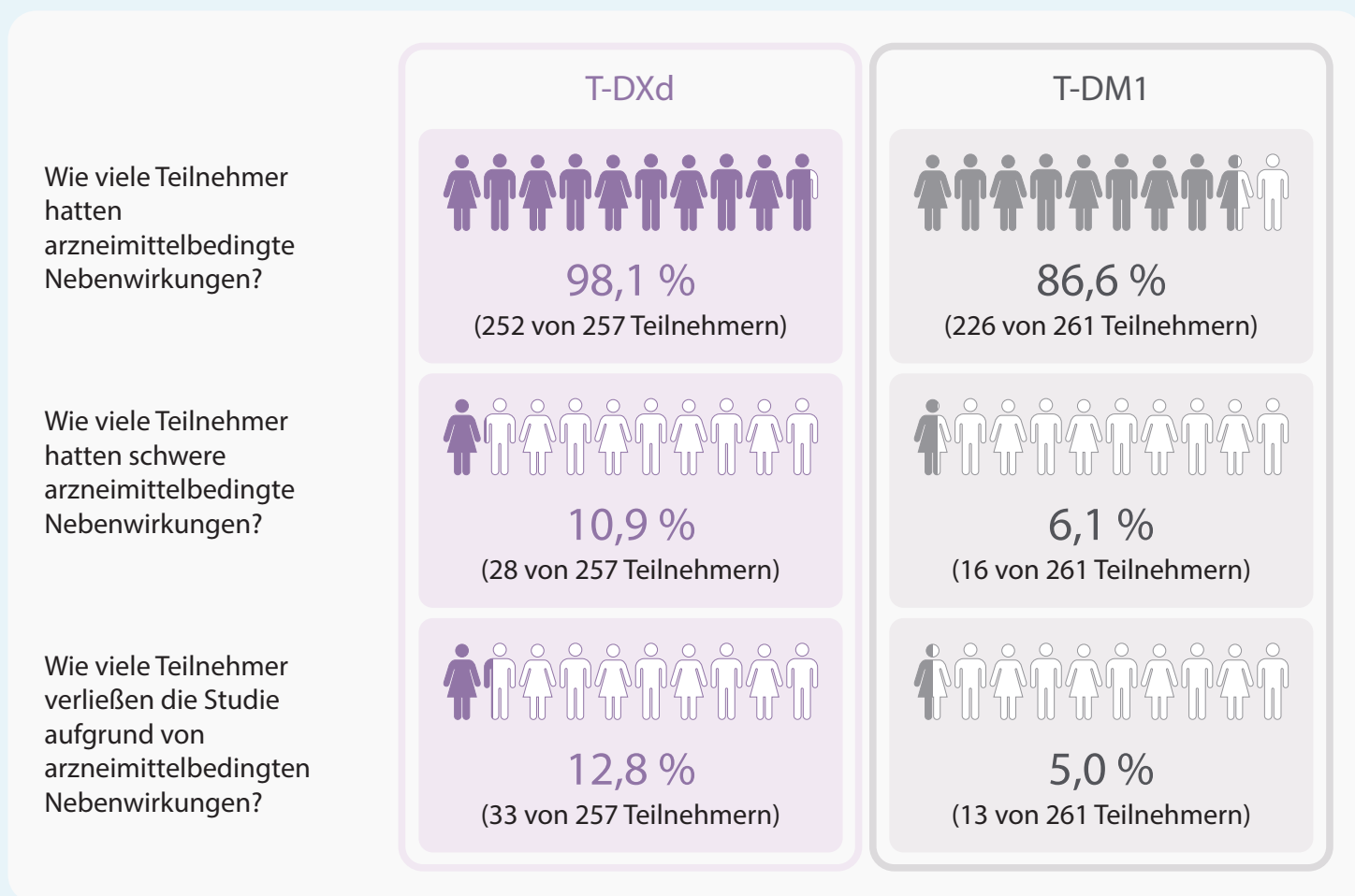


## Bei wie vielen Teilnehmern traten arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse auf?

In dieser Zusammenfassung werden medizinische Probleme, die während der Studie auftraten, als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet. Ein unerwünschtes Ereignis wird als „schwerwiegend“ angesehen, wenn es lebensbedrohlich ist, anhaltende Probleme verursacht oder wenn der Teilnehmer stationär behandelt werden muss.

Nachstehend sind die unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die nach Angaben der Ärzte möglicherweise mit den Studienbehandlungen in Zusammenhang stehen. Diese werden als „arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet. Es sind viele Untersuchungen notwendig, um sicher sagen zu können, ob ein unerwünschtes Ereignis tatsächlich mit der Studienbehandlung in Zusammenhang steht.

Die nachstehend aufgeführten Probleme betreffen nur Teilnehmer, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten haben. Dazu gehören 257 Teilnehmer, die T-DXd erhielten, und 261 Teilnehmer, die T-DM1 erhielten.

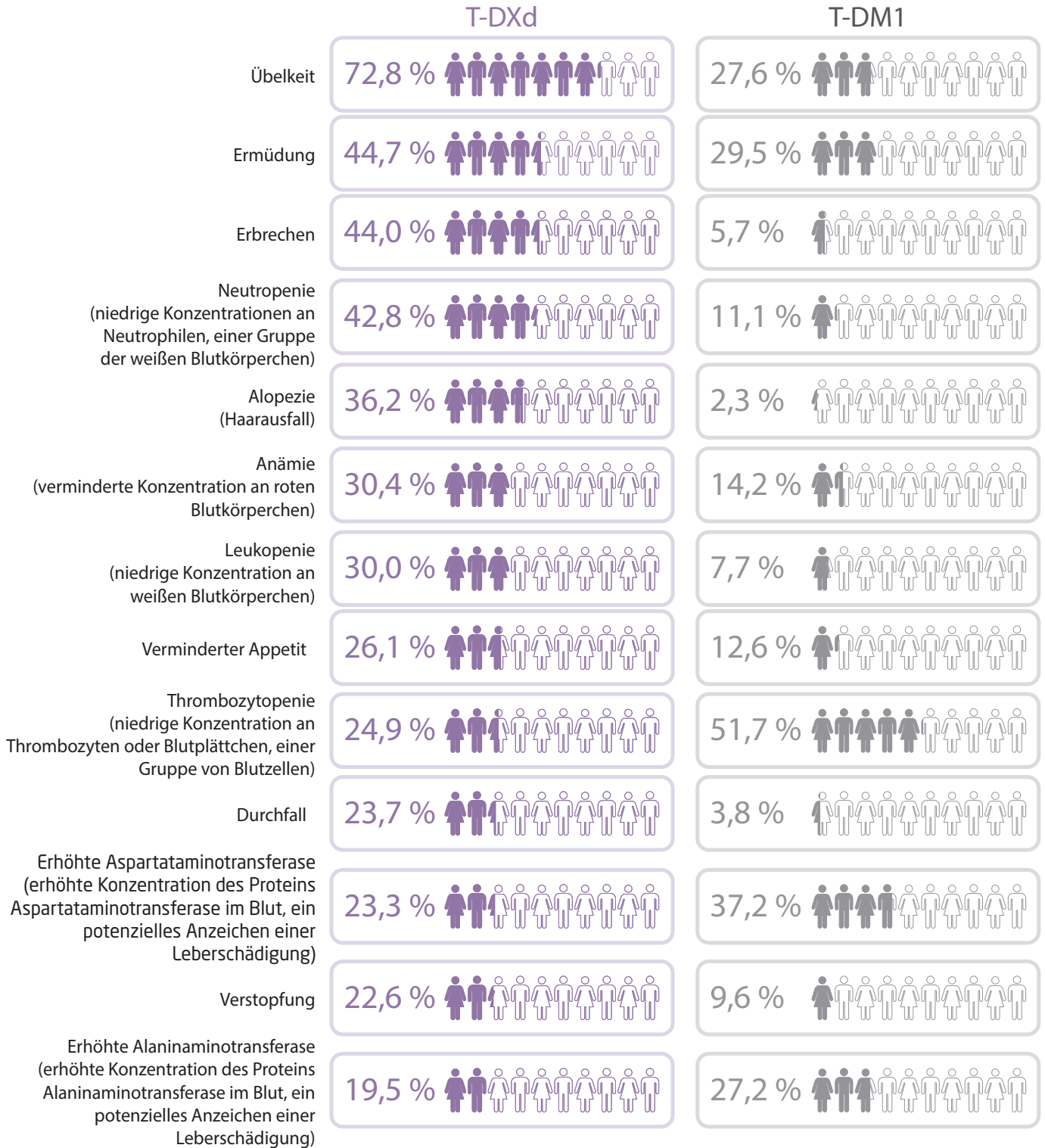


Kein Studienteilnehmer starb aufgrund von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen.



## Was waren die häufigsten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse?

Nachstehend sind die häufigsten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse aufgeführt. Es gab noch andere arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse, aber sie traten bei weniger Teilnehmern auf. Bei einigen Teilnehmern trat möglicherweise mehr als ein arzneimittelbedingtes unerwünschtes Ereignis auf.

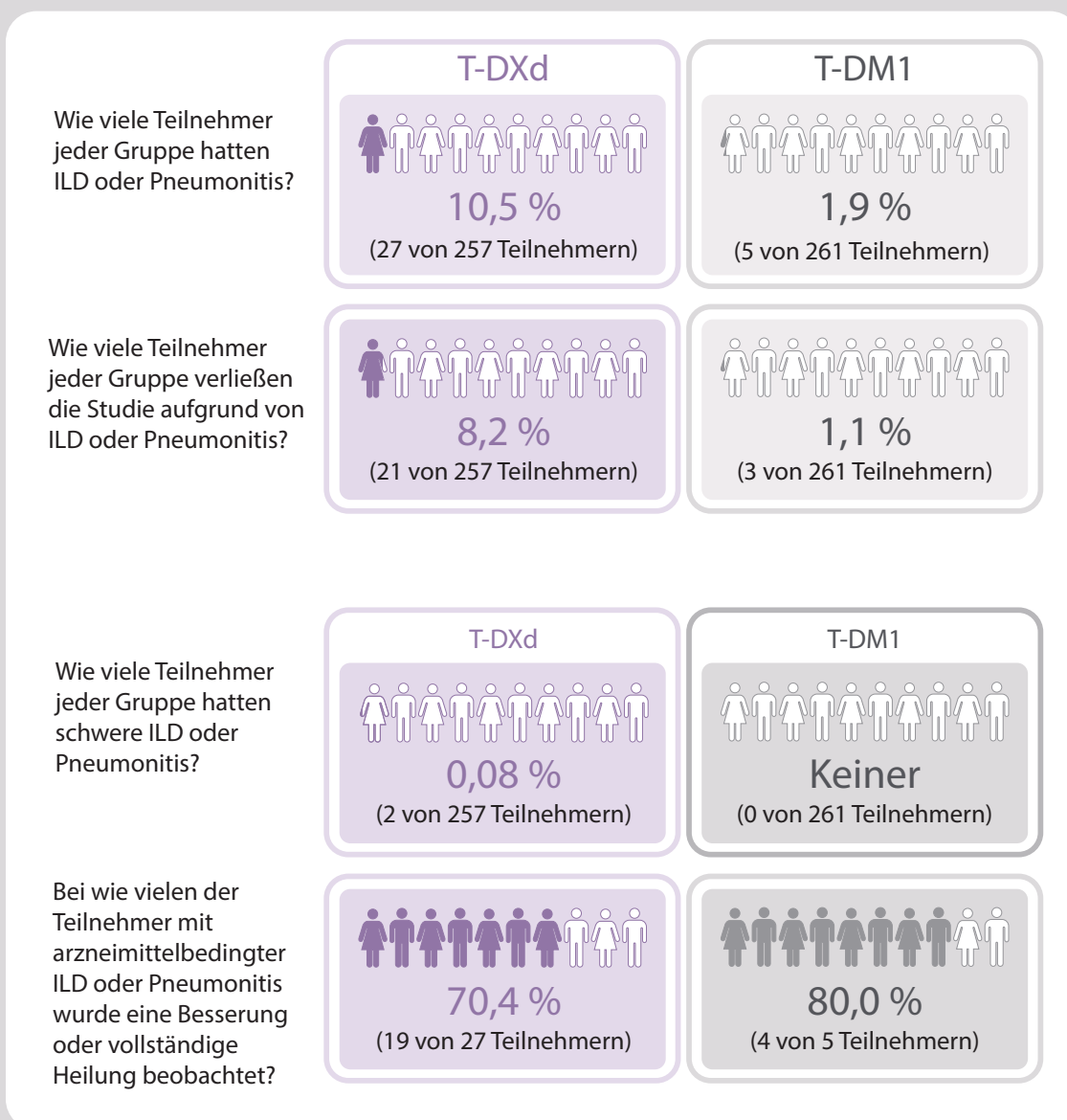


## Welche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse traten bei den Teilnehmern auf?

In dieser Studie wollten die Wissenschaftler untersuchen, ob bei den Teilnehmern die gleichen unerwünschten Ereignisse auftraten, die in früheren Studien über T-DXd beobachtet wurden. Diese Ereignisse wurden als „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ bezeichnet.

Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ist die interstitielle Lungenerkrankung (ILD), die eine Vernarbung der Lunge verursacht. Dadurch wird es schwierig, zu atmen und genug Sauerstoff in den Blutkreislauf zu bekommen. Pneumonitis ist ein anderes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, bei dem die Lunge geschwollen und gereizt wird.

Wenn bei den Teilnehmern während der Studie eins der Symptome wie Fieber, Husten oder Kurzatmigkeit auftrat, wurde die Behandlung mit T-DXd sofort abgebrochen. Wenn die Symptome mäßig oder schlimmer waren, brachen die Teilnehmer die Einnahme von T-DXd endgültig ab und begannen mit der Einnahme von Steroiden.



Keiner der Teilnehmer hatte eine lebensbedrohliche ILD oder starb an ILD.

## Was bedeuten die Ergebnisse?

- T-DXd hat das Risiko, dass die Patienten an der Erkrankung starben oder dass sich ihr Krebs verschlimmerte, im Vergleich zu T-DM1 um 72 % verringert.
- In der T-DXd-Gruppe sprach der Krebs bei mehr Patienten (79,7 %) komplett oder teilweise an als in der T-DM1-Gruppe (34,2 %).
- Als sich die Wissenschaftler die Ergebnisse erstmals ansahen, konnten sie noch nicht sicher sein, dass Patienten, die T-DXd erhielten, insgesamt länger leben würden, als diejenigen, die T-DM1 erhielten. Aber als sie sich die Ergebnisse im späteren Studienverlauf ansahen, fanden sie heraus, dass die Teilnehmer, die T-DXd erhielten, insgesamt länger überlebten, als diejenigen, die T-DM1 erhielten. Diese neueren Ergebnisse wurden separat veröffentlicht und sind nicht Teil dieser Zusammenfassung. Am Ende dieser Zusammenfassung ist ein Link zu mehr Informationen über die neueren Ergebnisse aufgeführt.
- Insgesamt traten bei 10,9 % der Teilnehmer, die T-DXd erhielten, schwere medikamentenbedingte medizinische Probleme auf, während es bei denen, die T-DM1 erhielten, 6,1 % waren.
- T-DXd kann das ILD-Risiko erhöhen. Die Patienten und ihre Ärzte sollten aufmerksam auf Anzeichen und Symptome von ILD achten und bereit sein, darüber zu sprechen, damit die Erkrankung früh erkannt und behandelt werden kann.
- T-DXd könnte eine Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs sein.

## Wo können Leser mehr Informationen finden?

Der vollständige Titel der Originalveröffentlichung im *New England Journal of Medicine* lautet: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. (Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin bei Brustkrebs.)

Sie können die Originalveröffentlichung kostenlos hier lesen: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

Ein neuerer Artikel über die DESTINY-Breast03-Studie wurde im Januar 2023 in der Zeitschrift *The Lancet* veröffentlicht. Dieser Artikel enthält Ergebnisse, die nicht in diese Zusammenfassung aufgenommen wurden. Dazu gehören Ergebnisse, die zeigen, dass Teilnehmer, die T-DXd erhielten, insgesamt länger überlebten als diejenigen, die T-DM1 erhielten.

Sie können diesen Artikel hier lesen: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)

Weitere Informationen zur DESTINY-Breast03-Studie finden Sie auf folgenden Websites:

- Geben Sie die Studiennummer NCT03529110 auf [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) in das Suchfeld „Other terms“ ein.
- Geben Sie die EudraCT-Nummer 2018-000222-61 in das Suchfeld auf [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) ein.

Wenn Sie an der Studie teilgenommen und Fragen zu den Studienergebnissen haben, sprechen Sie bitte mit dem Arzt oder den Mitarbeitern in Ihrem Studienzentrum.

## Danksagungen

Daiichi Sankyo und AstraZeneca danken den Teilnehmern an der klinischen Studie und ihren Angehörigen und Betreuern. Sie danken auch den Mitarbeitern in den Studienzentren, die sich um die Studienteilnehmer gekümmert haben.

## Offenlegung finanzieller und konkurrierender Interessen

Javier Cortés gibt an, dass er von Roche, Celgene, Cellectia, AstraZeneca, Seattle Genetics, Daiichi Sankyo, Erytech, Athenex, Polyphor, Lilly, Merck Sharp & Dohme, GSK, Leuko, Bioasis, Clovis Oncology, Boehringer Ingelheim, Ellipses, HiberCell, BioInvent, Gemoab, Gilead, Menarini, Zymeworks, Reveal Genomics und Expres2ion Biotechnologies Beraterhonorare erhält, dass er von Roche, Novartis, Celgene, Eisai, Pfizer, Samsung Bioepis, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo und AstraZeneca Zuwendungen erhält, dass er von Roche, Ariad Pharmaceuticals, AstraZeneca, Baxalta GMBH/Servier Affaires, Bayer Healthcare, Eisai, F.Hoffman-La Roche, Guardant Health, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Piquor Therapeutics, Puma C und der Queen Mary University of London Forschungsmittel für die Einrichtung erhält, dass er von MedSIR, Nektar Pharmaceuticals und Leuko (Angehöriger) Materialien erhält, dass er von Roche, Novartis, Eisai, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca und Gilead Reise-, Aufenthalts- und andere Kosten erstattet bekommt, und gibt die folgenden Patente an: Pharmaceutical Combinations of A Pi3k Inhibitor And A Microtubule Destabilizing Agent. Javier Cortés Castán, Alejandro Piris Giménez, Violeta Serra Elizalde. WO 2014/199294 A. ERTEILT, Her2 as a predictor of response to dual HER2 blockade in the absence of cytotoxic therapy. Aleix Prat, Antonio Llombart, Javier Cortés. US 2019/ 0338368 A1. LIZENZIERT.

## Offenlegung bezüglich Medical Writing

Die Unterstützung bei der Verfassung dieser Zusammenfassung (Medical Writing) wurde von Daiichi Sankyo finanziert und vom Center for Information & Study on Clinical Research Participation (CISCRP), einer gemeinnützigen Organisation, die sich auf die Aufklärung und Information der Öffentlichkeit über die Teilnahme an klinischer Forschung konzentriert, erbracht. Um das Medical Writing und die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung dieser Zusammenfassung haben sich Samuel Entwisle, PhD, und Matt Chapman vom CISCRP gekümmert.