

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Erfassung immunvermittelter Nebenwirkungen (irAE) unter
Immuncheckpoint Inhibitor Therapie- Risikofaktoren und Einfluss auf die
Prognose.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Elisabeth Möbus
aus Mettmann

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand:	Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees
1. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Kindler
2. Gutachter:	PD Dr. med. habil. Daniel-Christoph Wagner
Tag der Promotion	16.04.2026

Nachnutzung der elektronischen Version: Creative Commons Namensnennung 4.0 International (CC BY 4.0)

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	I
2	Abkürzungsverzeichnis	IV
3	Abbildungsverzeichnis	VI
4	Tabellenverzeichnis	VIII
5	Einleitung	1
5.1	Ziel der Dissertation	1
6	Literaturdiskussion	3
6.1	Epidemiologie Krebserkrankungen	3
6.2	Therapie vor Immuncheckpoint Inhibitoren	4
6.2.1	Malignes Melanom.....	4
6.2.2	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.....	5
6.3	Definition Immuncheckpoints	5
6.3.1	Immunsuppression durch Tumorzellen	7
6.4	Immuncheckpoint Inhibitoren	7
6.4.1	CTLA4 Inhibitor.....	8
6.4.2	PD-1 Inhibitor.....	9
6.4.3	PD-L1 Inhibitor.....	10
6.5	Immuncheckpointinhibitor Kombinationstherapien	11
6.5.1	Chemotherapie plus Immuncheckpoint Inhibitor	11
6.5.2	Kombination Immuncheckpoint Inhibitoren	11
6.6	Zukünftige Therapieansätze	12
6.7	Definition immune-related adverse events	12
6.7.1	Einteilung irAEs	14
6.7.2	Onset und Resolution der irAEs.....	16
6.8	Gesamtüberleben irAE	17
6.9	Therapie nach irAE	18
7	Material und Methoden	20
7.1	Studiendesign.....	20
7.2	Einschlusskriterien.....	20
7.3	Ausschlusskriterien.....	21
7.4	Datenerhebung.....	21
7.4.1	Erhobene Parameter	21
7.4.2	Krankheitsspezifische Daten.....	21
7.5	Statistische Methoden	23
8	Ergebnisse	24
8.1	Studienpopulation.....	24

Inhaltsverzeichnis

8.1.1	Alter und Geschlecht	25
8.1.2	Klassifikation nach Entität.....	25
8.1.3	Initiale ICI-Therapie	26
8.1.4	Jahr der Erstgabe ICI.....	27
8.1.5	Therapielinie Erstgabe ICI	28
8.1.6	Überleben	29
8.2	Überlebensdaten (OS).....	30
8.2.1	Geschlecht	30
8.2.2	irAE	31
8.2.3	Entität	33
8.2.4	Erste Applikation ICI	36
8.2.5	Wirkstoff bei erster ICI-Applikation	40
8.2.6	Alter bei erster ICI Applikation	41
8.3	Progressionsfreies Überleben.....	45
8.3.1	Geschlecht	45
8.3.2	irAE	46
8.3.3	Entität	47
8.3.4	Erste ICI-Applikation	51
8.3.5	Wirkstoff bei erster ICI-Applikation	55
8.3.6	Alter bei erster ICI-Applikation	56
8.4	Multivariate Analyse der Überlebensdaten.....	60
8.4.1	OS	60
8.4.2	PFS	60
8.5	Bestes Ansprechen.....	61
8.5.1	irAE	61
8.5.2	Entität	62
8.5.3	Erste ICI-Applikation	64
8.5.4	Wirkstoff bei erster ICI-Applikation	65
8.5.5	Alter bei erster ICI-Applikation	66
8.6	Immune-related adverse events.....	68
8.6.1	Vorkommen irAEs nach Entität	68
8.6.2	Geschlecht	69
8.6.3	Einteilung irAE	70
8.6.4	Schweregrad irAE.....	72
8.6.5	Art des irAEs.....	74
8.6.6	Art des irAEs nach Entität.....	76
8.6.7	Art des irAEs nach ICI-Therapie	77
8.6.8	Onset irAE	78

Inhaltsverzeichnis

8.6.9	Resolution	81
8.6.10	Steroidgebrauch.....	84
8.7	Therapieverlauf nach irAE	87
8.7.1	Gesamtüberleben	88
8.7.2	Progressionsfreies Überleben.....	89
8.7.3	Vorkommen weiterer irAEs	91
9	Diskussion.....	94
9.1	Studienpopulation	94
9.2	Klinische Einflussfaktoren	95
9.2.1	irAEs.....	95
9.2.2	Weitere Einflussfaktoren.....	102
10	Zusammenfassung.....	105
11	Literaturverzeichnis	107
12	Anhang	I
12.1	Einteilung irAE nach CTCAE	I
13	Danksagung.....	XI
14	Tabellarischer Lebenslauf	XII

2 Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of daily living
APC	Antigenpräsentierende Zellen
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BR	Best overall response/ bestes Ansprechen
BSA	Body surface area
CCC	Cholangiocelluläres Karzinom
CR	Complete response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CUP	Cancer of unknown primary
DTIC	Dacarbazin
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
FDA	Food and Drug Administration
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V
GI	Gastrointestinal
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HD IL-2	High dose Interleukin 2
HR	Hazard Ratio
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
HIV	Humanen Immundefizienz-Virus
ICI	Immuncheckpoint Inhibitoren
irAE	Immunvermittelte Nebenwirkungen
LAG-3	Lymphozyten-Aktivierungsgens 3
MHC	Hapthistokompatibilitätskomplex
MM	Malignes Melanom
NCC	Nierenzellkarzinom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR	Odds ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival

Abkürzungsverzeichnis

PD	Progressive disease
PD1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
PR	Partial response
PTLD	Posttransplantationslymphom (Post-transplant lymphoproliferative disorder)
RCC	Nierenzellkarzinom
SD	Stable disease
TCR	T-Zell Rezeptor
TIM-3	Immunglobulin und Mucin 3
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: T-Zell Aktivierung in Abhängigkeit von APC [32]	6
Abbildung 2: Altersverteilung	25
Abbildung 3: Einteilung Entität	26
Abbildung 4: Verteilung initiale ICI-Therapie	27
Abbildung 5: Jahr der Erstgabe ICI	28
Abbildung 6: Therapielinie der Erstgabe ICI	29
Abbildung 7: Überlebensfunktion des gesamten Patientenkollektivs	30
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Geschlecht	31
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE	32
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Entität	33
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei NSCLC	34
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei MM	35
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei andere	36
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Therapielinie der ersten ICI-Applikation	37
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei erster Therapielinie	38
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei zweiter Therapielinie	39
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei Therapielinie >2	40
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Medikament	41
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Alter bei erster ICI Applikation	42
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Alter <65 Jahre bei erster ICI-Applikation	43
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Alter >65 Jahre bei erster ICI-Applikation	44
Abbildung 22: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs	45
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Geschlecht	46
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE	47
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Entität	48
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei NSCLC	49
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei MM	50
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei „andere“	51
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Therapielinie	52
Abbildung 30: 8.3.4.2 Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei erster Therapielinie	53
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei zweiter Therapielinie	54
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei Therapielinie >2	55
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven: Progressionsfreies Überleben, Parameter: Medikament	56
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven: Progressionsfreies Überleben, Parameter: Alter bei erster ICI Applikation	57
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurven: Progressionsfreies Überleben Parameter: Alter <65 Jahre bei erster ICI-Applikation	58
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurven: Progressionsfreies Überleben Parameter: Alter >65 Jahre bei erster ICI-Applikation	59
Abbildung 37: Bestes Ansprechen	61
Abbildung 39: bestes Ansprechen, Parameter: irAE	62

Abbildung 40: Bestes Ansprechen, Parameter: Entität	63
Abbildung 41: Bestes Ansprechen, Parameter: Therapielinie	65
Abbildung 42: Bestes Ansprechen, Parameter: Medikament	66
Abbildung 43: Bestes Ansprechen, Parameter: Alter bei erster ICI-Applikation	67
Abbildung 44: Anteil Entitäten an verschiedenen irAEs	68
Abbildung 38: Bestes Ansprechen, Parameter: Geschlecht.....	69
Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Grad des irAEs	72
Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Grad des irAEs	73
Abbildung 47: Bestes Ansprechen, Parameter: Schweregrad irAE	74
Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Art des irAEs	75
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Art des irAEs	76
Abbildung 50: Anteil Entitäten an verschiedenen irAEs	77
Abbildung 51: Anteil ICI-Therapie an verschiedenen irAEs.....	78
Abbildung 52: Onset der irAEs, Parameter: Art der irAEs	79
Abbildung 53: Onset der irAEs, Parameter: Entität	80
Abbildung 54: Onset der irAEs, Parameter: Wirkstoff	81
Abbildung 55: Resolution der irAEs, Parameter: Art der irAEs	82
Abbildung 56: Resolution der irAEs, Parameter: Entität.....	83
Abbildung 57: Resolution der irAEs, Parameter: Wirkstoff	83
Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Steroidgebrauch	85
Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Steroidgebrauch	86
Abbildung 58: Bestes Ansprechen: Steroidtherapie	87
Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Pausierung ICI-Therapie	88
Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Pausierung ICI-Therapie (unterteilt)	89
Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Pausierung ICI-Therapie	90
Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Pausierung ICI-Therapie (unterteilt)	91
Abbildung 63: Vorkommen weiterer irAEs	92
Abbildung 64: Vorkommen weiterer irAEs, Parameter: Entitäten	93

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpopulation	25
Tabelle 2: Uni- und Multivariate Analyse OS	60
Tabelle 3: Uni- und Multivariate Analyse PFS.....	60
Tabelle 4: Darstellung irAEs	70
Tabelle 5: Darstellung irAEs gruppiert	71
Tabelle 6: Therapieverlauf nach irAE.....	87
Tabelle 7: Auswirkung irAE auf OS und PFS	95
Tabelle 8: Exanthem irAE nach CTCAE	I
Tabelle 9: Pruritus irAE nach CTCAE	I
Tabelle 10: Diarrhö irAE nach CTCAE.....	II
Tabelle 11: Kolitis irAE nach CTCAE	II
Tabelle 12: Duodenitis irAE nach CTCAE.....	II
Tabelle 13 : Hypo-, Hyperthyreose irAE nach CTCAE	III
Tabelle 14: Hypophysitis irAE nach CTCAE	III
Tabelle 15: Nebennierenrindeninsuffizienz irAE nach CTCAE	III
Tabelle 16: Pneumonie irAE nach CTCAE	IV
Tabelle 17: Hepatitis irAE nach CTCAE	IV
Tabelle 18: Pankreatitis irAE nach CTCAE.....	IV
Tabelle 19: Alopecia irAE nach CTCAE.....	V
Tabelle 20: Otalgie irAE nach CTCAE	V
Tabelle 21: Sinusitis irAE nach CTCAE	VI
Tabelle 22: Myalgien irAE nach CTCAE	VI
Tabelle 23: Nephritis irAE nach CTCAE	VI
Tabelle 24: Enzephalitis irAE nach CTCAE	VII
Tabelle 25: Allergie irAE nach CTCAE	VII
Tabelle 26: Athralgien irAE nach CTCAE	VII
Tabelle 27: Konjunktivitis irAE nach CTCAE	VIII
Tabelle 28: Uveitis irAE nach CTCAE.....	VIII
Tabelle 29: Neuritis nervi optici irAE nach CTCAE	VIII
Tabelle 30: Mukositis irAE nach CTCAE	VIII
Tabelle 31: Xerostomie irAE nach CTCAE	IX
Tabelle 32: Polyneuropathien irAE nach CTCAE.....	IX
Tabelle 33: Parästhesien irAE nach CTCAE.....	IX
Tabelle 34: Hyperglykämie irAE nach CTCAE	X

5 Einleitung

Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) sind unerwünschte Reaktionen auf eine bestimmte Gruppe Tumormedikamente- Immuncheckpoint Inhibitoren (ICI). Seit 2011 fanden ICIs neben konventionellen Behandlungen wie Strahlen- und Chemotherapie Anwendung in der Krebstherapie und revolutionierten diese. Im Gegensatz zu Zytostatika machen sich ICIs Komponenten des Immunsystems zunutze, um Tumorzellen zu bekämpfen. Tumorzellen nutzen inhibitorische Moleküle auf T-Zellen, die die Immunantwort vermitteln und bewirken so eine Tumortoleranz. ICIs reaktivieren folglich die Immunantwort gegen Tumorzellen. [1]

Die Therapie mit ICIs hat zwar die Behandlungsergebnisse einiger Tumorentitäten wie maligner Melanome (MM) und nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) verbessert, stellt die Behandler aber vor das Problem, die heterogene Gruppe der irAEs zu diagnostizieren und adäquat zu behandeln und eventuell Anpassungen der ICI-Therapie vorzunehmen oder die Therapie gar abubrechen. [2] Das bedeutet auch, dass Behandler das breit gefächerte Spektrum der irAEs kennen müssen, denn fast jedes Organsystem kann betroffen sein. [3]

Dem Feld der Immuntherapie wurde vor ca. 10 Jahren auf internationalen Onkologiekonferenzen noch wenig Beachtung geschenkt und es bildete eher ein Randfeld der Krebsforschung. Das sollte jedoch mit den ersten Erfolgen der ICI-Therapie ins Gegenteil umschlagen, was auch die Verleihung des Nobelpreises für Medizin 2018 an die beiden Immunologen James Allison und Tasuku Honjo zeigte. Sie entwickelten das Konzept der ICI-Therapie. [4] Allein im Jahr 2020 gab es über 3000 aktive Studien zur Erforschung neuer ICIs. [5]

Mit zunehmender Verwendung von ICIs in der Krebstherapie und Etablierung neuer Wirkstoffe wird es für Behandler und Patient wichtiger, das Spektrum an möglichen irAEs zu erfassen. Darüber hinaus ist es notwendig, mögliche Nebenwirkungen schon bei der Diagnose anhand verschiedener Einflussfaktoren vorhersagbar zu machen, um schlussendlich das Risiko einer ICI-Therapie gegen den Nutzen abzuwägen.

5.1 Ziel der Dissertation

Im Rahmen dieser Dissertation sollen alle Patienten dokumentiert werden, die an der Universitätsmedizin Mainz zwischen 2011 und 2021 eine Therapie mit ICI erhielten und von denen eine Gewebeprobe im pathologischen Institut vorhanden ist, da die Erfassung des Patientenkollektivs durch das Institut für Pathologie der Unimedizin Mainz erfolgte. Das besondere Augenmerk soll dabei die Darstellung der irAEs sein. Im Rahmen dessen sollen

die Einflussfaktoren auf die Entstehung eines irAEs sowie deren Auswirkungen auf den weiteren Therapieverlauf skizziert werden.

Die Fragestellung entstand auf Grund von diversen Publikationen anderer Kliniken und Zentren zum Vorkommen, Einflussfaktoren und Auswirkungen von irAEs auf den Therapieverlauf. Letztendlich soll ein Register der Universitätsmedizin für die Erfassung von irAEs unter ICI entstehen mit dem Ziel, die Daten auf weitere Gesichtspunkte zu untersuchen und Ergebnisse mit anderen Zentren bzw. Kliniken zu vergleichen. Damit soll die Diagnose und Behandlung zukünftig auftretender irAEs verbessert werden, um perspektivisch eine Möglichkeit zu entwickeln, diese in Zukunft gegebenenfalls sogar antizipieren zu können.

Die Auswertung erfolgte basierend auf den Patientendaten, die über zentral gespeicherte SAP-Daten und Patientenakten bezogen wurden. Der betrachtete Zeitraum wurde auf 2011 bis 2021 festgesetzt- in dieser Zeit musste mindestens einmal ein ICI verabreicht worden sein.

Eingangs wird das Patientenkollektiv in Bezug auf patienten- und krankheitsspezifische Merkmale skizziert. Anschließend soll eine statistische Auswertung erfolgen, welche Einflussfaktoren das Vorkommen von irAEs begünstigen und welchen Einfluss deren Vorkommen auf die Überlebensdaten der Patienten und den weiteren Therapieverlauf haben.

6 Literaturdiskussion

6.1 Epidemiologie Krebserkrankungen

Laut des aktuellen Berichts „Krebs in Deutschland“, der alle zwei Jahre in Zusammenarbeit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut erscheint, gibt es jedes Jahr rund 500.000 neue Krebsfälle. Dabei waren die häufigsten Tumorlokalisationen der Tumorneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland 2018 mit 30,0% die Brustdrüse, gefolgt von Darm (11,5%), Lunge (9,4%), malignes Melanom der Haut (4,7%) und Gebärmutterkörper (4,7%). Bei den Männern wiederum bildeten die Prostata (24,6%), Lunge (13,3%), Darm (12,8%), Harnblase (5,1%) und das maligne Melanom der Haut (4,5%) die größten Anteile der Tumorlokalisation der Tumorneuerkrankungen im Jahr 2018. [6] Neben kardiovaskulären Erkrankungen bildet Krebs die führende Todesursache in 127 Ländern, wobei Herz-Kreislauf-Erkrankungen in 70 Ländern (einschließlich Brasilien und Indien) und Krebs in 57 Ländern (einschließlich China) an erster Stelle stehen. [7]

Im Folgenden werden exemplarisch das maligne Melanom sowie das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom als Krebserkrankungen in Bezug auf die ICI-Therapie skizziert. Das maligne Melanom war die erste Krebsart, bei der die Wirksamkeit der ICIs nachgewiesen wurde. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom wiederum stellt ein Großteil des Patientenkollektivs dieser Studie dar.

Malignes Melanom

Das Melanom ist eine bösartige Erkrankung der Melanozyten, der Melanin produzierenden Zellen in der Basalschicht der Epidermis. Da maligne Melanome viele Signalmoleküle und Faktoren exprimieren, schreitet die Metastasierung dieser Form von Krebs schnell voran. [8] maligne Melanome der Haut sind in der Krebsforschung in den letzten Jahrzehnten immer mehr in den Vordergrund gerückt, da ihre Inzidenz wie kaum eine andere Krebserkrankung gestiegen ist. Diese Aussage trifft vor allem auf junge weiße Frauen zu. 2008 starben 20.100 Menschen an einem malignen Melanom in Europa. Dabei machten die malignen Melanome mit 84.000 Fällen nur knapp 4% der gesamten Neuerkrankungen aus. [9]

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Lungenkrebs ist die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle in den Vereinigten Staaten- das sind circa 350 Todesfälle am Tag. [10] Es gibt zwei Formen von Lungenkarzinomen- kleinzellige und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome. Die am häufigsten auftretende Form ist das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC). [11] Die Inzidenz von Lungenkrebs steht im direkten Zusammenhang mit dem Konsum von Tabakprodukten. In vielen westlichen

Ländern der Welt hat die Inzidenz bereits ihren Höhepunkt erreicht und geht aktuell wieder zurück. NSCLC wird dort aktuell überwiegend bei ehemaligen Rauchern diagnostiziert, da die Anzahl der Raucher insgesamt zurückgegangen ist. In anderen Ländern hingegen wird der Höhepunkt der Inzidenz an NSCLC Fällen noch erwartet. So z.B. in China: zwei Drittel der erwachsenen chinesischen Männer sind Raucher, was einem Drittel aller Raucher weltweit entspricht. [10]

6.2 Therapie vor Immuncheckpoint Inhibitoren

6.2.1 Malignes Melanom

Die Auswahl eines passenden Therapieverfahrens wird anhand des klinischen Status der Erkrankung getroffen. Bei früher Entdeckung kann bei Stadium I bzw. IIa/IIb durch chirurgische Entfernung eine Heilungsrate von 85% bzw. 20.30%/ 40-55% erreicht werden. 40-80% der Patienten in Stadium III erleben einen Rückfall nach 5 Jahren und Patienten in Stadium IV hatten eine mediane Überlebenszeit von nur 6-9 Monaten. [12]

Als Standard Erstlinientherapie wurde in der Vergangenheit Dacarbazin (DTIC) als Medikament für metastasierte maligne Melanome eingesetzt. In diversen Studien wurde die Wirksamkeit von DTIC in Kombination mit anderen Chemotherapeutika untersucht, die Ansprechrates von 10-20% konnte dadurch aber nicht verbessert werden. [13] DTIC wurde im Jahr 1975 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und ist somit das einzig zugelassene zytotoxische Chemotherapeutikum. Neben DTIC wurden auch andere Wirkstoffe wie Temozolamid, Carboplatin, Cisplatin, Vincristin, Vinblastin, Carmustin, Fotemustin, Paclitaxel und Docetaxel eingesetzt. [14]

Bis 2011 bildeten DTIC und high dose Interleukin 2 (HD IL-2) die beiden einzigen von der FDA zugelassenen Therapieansätze für metastasierte Melanome. Dabei hatte HD IL-2 mit 6-10% eine geringere Ansprechrates als DTIC und zeigte schwere Nebenwirkungen. [15]

2011 erfolgte die Zulassung für Vemurafenib, einen BRAF-Inhibitor, und Ipilimumab (siehe 6.4.1). 2002 wurde entdeckt, dass eine Mutation der Serin/Threonin-Proteinkinase BRAF des RAS-RAF-MEK-ERK-Kinase-Signalwegs in etwa 50% der Melanome vorkommt. 90% dieser Mutationen bildeten den Austausch von Valin durch Glutamat an der Aminosäure 600 (V600E). Die Mutation führte zur erhöhten Zellproliferation. [16] Vemurafenib inhibiert die Proteinkinase BRAF und zeigte in der Phase III Studie BRIM3 eine Verbesserung des Ansprechens von 5% auf 48%, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 1,6 auf 5,3 Monate und erhöhte das 6-Monatsüberleben von 64% auf 84% gegenüber DTIC. [17]

6.2.2 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

In frühen Stadien des NSCLC (Stadium I-IIIa) ist die primäre Therapie eine operative Entfernung des Tumors. Dabei fiel auf, dass es bei Rezidiven häufig zu einer Tumorneubildung in weiter entfernten Lokalisationen der Lunge kam. [18] Daher wurde nach einer adjuvanten Therapie gesucht. Diese adjuvanten Chemotherapien zeigten eine Verbesserung des Sterberisikos um 13%. Das entsprach einem absoluten Nutzen von 5% nach fünf Jahren. [19]

Bei Tumoren, die nicht reseziert werden konnten, zeigte eine Bestrahlung mit einer Dosis von 60 Gray eine 5-Jahres Überlebensrate von 7-10%. [20] Bei einer weiteren Dosisescalation musste eine Toxizität für Speiseröhre und Lunge befürchtet werden. [21] Bestrahlung wurde daraufhin vor allem als palliative, symptomatische Therapie eingesetzt- z.B. bei Husten und Knochenschmerzen. [22]

Für Patienten mit einem NSCLC Stadium IIIb oder IV etablierte sich als „standard of care“ eine kombinierte Chemotherapie bestehend aus Carbo- oder Cisplatin, plus Vinorelbin, Gemcitabin oder einem Taxan. Die Ansprechrate für alle Regime lag bei 19%, das mediane Überleben war 7,9 Monate und die 1- bzw. 2- Jahresüberlebensrate beträgt 33% bzw. 11%. [23] Im Falle eines Progresses während oder nach Platin-basierter Chemotherapie erhielten Patienten Docetaxel als Zweitlinientherapie- das progressionsfreie Überleben betrug 26 Wochen, das Gesamtüberleben wurde nicht verbessert. [24]

40%-60% der südostasiatischen Patienten und 10%-20% der kaukasischen Patienten mit NSCLC weisen eine Mutation am epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR) auf. Ein Großteil dieser Mutationen tritt in Exons 18-21 der Tyrosinkinasedomäne des Rezeptors auf. Bei Patienten, die eine EGFR Mutation aufweisen, stellen EGFR Tyrosinkinase Inhibitoren wie Gefitinib, Erlotinib, Afatinib und Osimertinib die Standardtherapie dar. [25]

Um das Ansprechen weiterhin zu verbessern, wurde nach weiteren verlässlichen, validierten Biomarkern gesucht. Die Entdeckung einer hohen Expression von Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) bei 23 bis 28% der Patienten führte zur Zulassung von Pembrolizumab durch die FDA (siehe 6.4.2). [26]

6.3 Definition Immuncheckpoints

Zur Aktivierung von naiven T-Zellen, deren Aufgabe dann unter anderem die Erkennung von Tumorzellen ist, indem sie sich in spezifische T-Zell-Effektorzellen differenzieren, ist ein komplexes System erforderlich, das aus zwei Signalen besteht:

Antigenpräsentierende Zellen (APC) binden über die auf ihnen exprimierten Haupthistokompatibilitätskomplex-Moleküle (MHC-Moleküle) tumor-assoziierte Fragmente von Antigenen und präsentiert diese naiven T-Zellen über den T-Zellrezeptor (TCR). MHCII-präsentierte Antigene aktivieren CD8⁺-Zellen (zytotoxische T-Lymphozyten), während MHCI-präsentierte Peptide zur Stimulation von CD4⁺-T-Zellen (Helferzellen) führen. [27] Der TCR besteht aus TCR α/β -Ketten und CD3 $\gamma/\delta/\epsilon/\zeta$ -Untereinheiten, die durch hydrophobe Wechselwirkungen miteinander verbunden sind. [28] TCR α/β -Heterodimere binden an die MHC-Moleküle der APCs und erkennen somit die Antigene. (Signal 1) CD3 gibt das ausgelöste Signal über Immunrezeptor-Tyrosin-basierte Aktivierungsmotive weiter. [29] Das daraus resultierende intrazelluläre Signal benötigt eine Kostimulation (Signal 2) zur vollständigen T-Zell Aktivierung. Es wird davon ausgegangen, dass es mehrere mögliche kostimulatorische Signale gibt, die zur vollständigen Aktivierung führen. Das am besten erforschte zweite Signal ist die Bindung von CD28 zu CD80/B7-1 oder CD86/B7-2. [30] Das auf den T-Zell befindlichen Protein CD28 interagiert mit den Liganden CD80/B7-1 oder CD86/B7-2 der APC. Die nun vollständige Aktivierung führt zur Bildung von Effektor T-Zellen durch Interleukin 2 Sekretion. [27] Zellen exprimieren eine Vielzahl von weiteren Rezeptoren, die durch ihre Signale nach Aktivierung hemmend oder fördernd auf die T-Zell Aktivierung wirken können. [31]

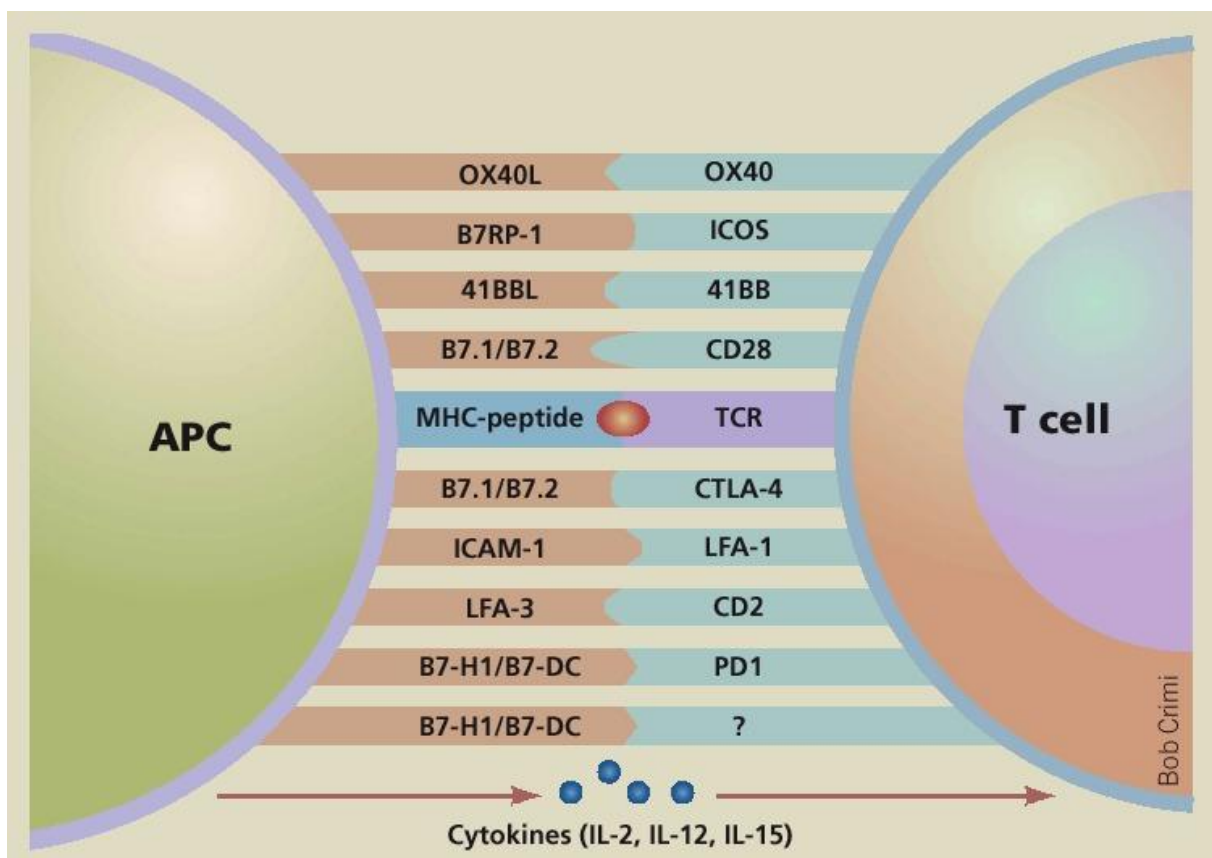


Abbildung 1: T-Zell Aktivierung in Abhängigkeit von APC [32]

Physiologisch bieten die verschiedenen Rezeptoren (Immuncheckpoints) die Möglichkeit, die Dauer und Stärke der Immunantwort im Körper zu regulieren, indem sie durch verschiedene Liganden-Rezeptor Interaktionen hemmend oder stimulierend auf die vorkommenden T-Zellen wirken. Bei kontinuierlicher Antigen-Exposition bleiben die T-Zellen nicht im aktivierten Zustand, sondern werden durch eine Rückkopplungsschleife herunterreguliert. [27] Die entsprechende Hemmung einer Immunantwort verhindert eine dysregulierte Immunreaktion im peripheren Gewebe. Dementsprechend wird eine Autoimmunität im Körper verhindert. [33]

6.3.1 Immunsuppression durch Tumorzellen

Die im Rahmen der spezifischen Immunantwort (CD8+ zytotoxische T-Zellen und CD4+ T-Helferzellen) ablaufende Reaktion hemmen die Tumorentwicklung. [34] Ausgereifte T-Effektorzellen verlassen die Lymphknoten, nachdem sie durch APC- wie dendritischen Zellen- Tumor-Antigene präsentiert bekamen. Die ausgereiften Zellen gelangen zum Tumor und können diesen erkennen und eliminieren. [35] In der Regel geschieht dies über die Bildung von Interferon und Zytotoxinen. Während Tumorzellen durch das Immunsystem des Wirts eliminiert werden, kommt es andererseits durch die genetische Instabilität des Tumors zur ständigen Teilung und somit zur Entstehung von neuen Tumorzellvarianten. Selektierte Tumorzellvarianten entwickeln schließlich die Fähigkeit zu wachsen ohne vom Immunsystem erkannt zu werden. Dieser Prozess wird als „Immune Evasion“ bezeichnet. [36]

Die menschliche Immunantwort wird auch bei der Tumorentstehung durch die Unterdrückung der T-Zell Aktivierung umgangen. [37] Der Tumor startet immunsuppressive Abwehrmechanismen, um der Immunantwort des Wirts zu entgehen. Dies geschieht, indem der Tumor entweder keine Antigene exprimiert- somit kann das Immunsystem den Tumor nicht erkennen-, immunsuppressive Moleküle wie z.B. PD-L1 exprimiert oder eine immunsuppressive Mikroumgebung aufbaut. [38]

6.4 Immuncheckpoint Inhibitoren

Ein Therapieansatz, um die Immunsuppression des Wirts durch den Tumor zu vermindern, ist die Modulierung der T-Zell Antwort durch Immuncheckpoint Inhibitoren. Dabei ist das Ziel, das körpereigene Immunsystem im „Kampf“ gegen den Krebs einzusetzen. [39]

Nachdem eine T-Zell Reaktion auf eine Infektion ausgelöst wird, wird physiologisch die Genexpression inhibitorischer Rezeptoren hochreguliert. Bei einer akuten Infektion kann damit die Schwere der Reaktion reguliert werden. Wenn der Erreger beseitigt ist und sich der Gedächtnispool bildet, wird die Expression inhibitorischer Rezeptoren wieder runterreguliert. Im Gegensatz dazu konnte bei chronischen Krankheiten wie dem Humanen Immundefizienz-

Virus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) beobachtet werden, dass eine chronische Präsenz von Antigenen T-Zellen unfähig macht, schützende Effektor- und Gedächtnis-T-Zellpopulationen zu bilden. Die funktionell unfähigen T-Zellen sind „erschöpfte“ T-Zellen. Auf ihnen wird die Expression von inhibitorischen Rezeptoren deutlich hochreguliert. Auch Tumorerkrankungen lösen die Bildung erschöpfter T-Zellen aus, da auch bei ihnen eine chronische Präsenz von Antigenen vorhanden ist. [40]

Bei Immuncheckpoint Inhibitoren handelt es sich um monoklonale Antikörper, die auf inhibitorisch wirkende Oberflächenmoleküle der aktivierten T-Zellen oder deren Liganden abzielen. So können sie die hemmend wirkende Rückkopplungsschleife aktivierter T-Zellen unterbrechen, die physiologisch stattfindet, und erschöpfte T-Zellen erneut aktivieren. Monoklonale Antikörper sind große, komplexe Proteine, die gegen den Abbau im Serum resistent sind.

Es gibt eine Vielzahl an Immuncheckpoints auf aktivierten T-Zellen. Die aktuell zugelassenen Medikamente zielen auf das Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA4), das Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) oder den Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) ab. [41] Dabei nutzen die Oberflächenproteine – z.B. CTLA4 und PD1- verschiedene Mechanismen, die T-Zell Antwort zu modulieren.

Aktuelle Daten zeigen, dass in den Folgejahren der ersten Zulassung von Immuncheckpoint Inhibitoren die Sterberate der Patienten mit malignen Melanomen bei Männern um jährlich 6,9% zwischen 2013 und 2016 und bei Frauen jährlich um 9,3% von 2014 bis 2016 sank. [42]

6.4.1 CTLA4 Inhibitor

1987 entdeckten Brunet et al CTLA4 als Rezeptor für CD80/B7-1 und CD86/B7-2, ähnlich zu CD28. Im Gegensatz zu CD28 wirkte dieser Rezeptor jedoch nicht ko-stimulatorisch, sondern inhibitorisch. [43] Die Blockade von CTLA4 zeigte in vitro und in vivo eine bessere T-Zell-Proliferation und eine höhere Effektor-Funktion. [44]

Nach der Interaktion des TCR-Komplexes mit dem Antigen werden vermehrt CTLA4 Proteine auf der Oberfläche der T-Effektorzellen exprimiert. CD80 und CD86 haben eine vielmal höhere Affinität zu CTLA4 als zu CD28. [27] Durch die vermehrte Bindung von CD28 an CTLA4 wird somit Signal 2 unterbrochen und die T-Zell Aktivierung unterdrückt. Das therapeutische Ziel von CTLA4 Inhibitoren ist die Blockade der Bindung von CD80 und CD86 an CTLA4. Das hat eine Aktivierung und Proliferation der T-Zellen zur Folge. [45]

Ipilimumab

Ipilimumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Immunglobulin 1-Antikörper, der CTLA4 inhibiert. Der Einsatz von Ipilimumab in Studien war die erste Therapie, die eine Verbesserung des Überlebens bei metastasierenden malignen Melanomen zeigte. Für diese Patientengruppe hatte es zuvor keine validierte therapeutische Möglichkeit zur Verbesserung der Überlebenszeit gegeben. [46] Die Zulassung durch die FDA für Ipilimumab als Erstlinien Therapie für metastasierte maligne Melanome erfolgte im März 2011 auf Grundlage der Phase III Zulassungsstudie MDX010-20 von Hodi et al. [35] Die Antitumor- Zellantwort durch die Blockade des CTLA4 Proteins verlängerte das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten um 3,6 Monate im Vergleich zur Therapie mit gp100 (10,0 versus 6,4 Monate). [47] In Europa wurde Ipilimumab für metastasierende maligne Melanome zugelassen, die bereits eine Therapielinie zuvor hatten. [48]

6.4.2 PD-1 Inhibitor

Der zweite inhibitorische Rezeptor PD-1 wurde 1992 entdeckt. [49] PD-1 Proteine werden ebenso wie CTLA4 Proteine vermehrt von aktivierten T-Zellen exprimiert. Im peripheren Gewebe binden PD-Ligand 1 und PD-Ligand 2 an das Protein. Die Liganden können von Tumorzellen und Stromazellen stammen. Tumorzellen können so die Immunantwort des Wirts blockieren. Eine Blockade der Bindung zwischen PD-1 und PD-L1 bzw. PD-L2 wiederum kann die T-Zell Antwort reaktivieren. [50]

Nivolumab

Nivolumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Immunglobulin G4-Antikörper [51] und wirkt, indem er den PD-1 Rezeptor auf T-Zellen blockiert. Durch diese Blockade können die beiden Liganden (PD-L1 und PD-L2) nicht am Rezeptor binden und das von ihnen ausgehende negative Signal auf die T-Zell Aktivierung und Vermehrung ist somit unterbunden. [52]

Im Falle eines Progresses nach Ipilimumab Therapie für Patienten mit malignem Melanom, wurde für Patienten, die keine BRAF Mutation hatten und somit keine Anti-BRAF oder Anti-MEK Medikation erhalten konnten, häufig DTIC als Therapiemöglichkeit eingesetzt. In Studien zeigte sich Nivolumab gegen DTIC als Erstlinientherapie mit längerem Gesamtüberleben sowie längerem progressionsfreiem Überleben überlegen. [53] Im Dezember 2014 erteilte die FDA die Zulassung für die Behandlung von malignen Melanomen nach Progress unter Ipilimumab Therapie und falls keine BRAF Mutation vorlag. [54]

Analog dazu zeigte die CheckMate 057 und CheckMate 017 Studien bei NSCLC Patienten mit Progress nach herkömmlicher Chemotherapie ein längeres Gesamtüberleben mit

Nivolumab Therapie im Vergleich zu Docetaxel. [55] 5-Jahres follow-up Auswertungen der Studien zeigten ein besseres Gesamtüberleben mit 13,4% bei der Behandlung mit Nivolumab (vergleiche Docetaxel: 2,6%) und ein längeres progressionsfreies Überleben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 11,1 (95% CI 9,2-13,1) Monate unter Nivolumab Therapie und 8,1 (95% CI 7,2-9,2) Monate in Falle der Therapie mit Docetaxel. In den USA und in Europa erhielt Nivolumab die Zulassung als Zweitlinientherapie bei NSCLC. [53]

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist neben Nivolumab ein weiterer PD-1 Antikörper und nutzt dementsprechend den gleichen Wirkmechanismus. Es ist ein vollständig humaner monoklonaler Immunglobulin G4 kappa- Antikörper. [56] Durch das häufige Auftreten immunvermittelter Nebenwirkungen (irAE) bei der Therapie mit Ipilimumab konnte in der KEYNOTE-006 Studie herausgestellt werden, dass Pembrolizumab ein längeres Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben bei weniger irAEs zeigte. Die Studie untersuchte Patienten mit malignem Melanom in Stadium III und IV. [54]

Da bei 23-28% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eine hohe Expression von membranösem PD-L1 von mindestens 50% der Tumorzellen zu finden ist, stellte die KEYNOTE-006 Phase I Studie fest, dass diese Patienten ein höheres Ansprechen auf Pembrolizumab hatten (58,3%). [57] Die Phase III KEYNOTE-024 Studie zeigte ein besseres klinischen Ansprechen dieser Tumore auf Pembrolizumab im Vergleich zu einer Platinumbasierten Therapie. Vor allem das mediane progressionsfreie Überleben konnte von 4,9 (95% CI, 4,7-5,5) Monaten auf 8,8 (95% CI, 7,6-9,2) Monate erhöht werden und nach 12 Monaten lebten 69,2% (95% CI 64,1-73,8) der Patienten statt 49,4% (95% CI 42,1-56,2) unter Chemotherapie. [26] Für diese Patientengruppe ist Pembrolizumab als Erstlinientherapie zugelassen. [58]

6.4.3 PD-L1 Inhibitor

Der PD-Ligand 1 bildet den vorrangigen Liganden am PD-1 Protein, das auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird. PD-L1 kommt in vielen lymphoiden menschlichen Geweben auf APCs sowie in nicht lymphoiden Geweben vor (Herz, Lunge, Leber und Nieren). [59] Des Weiteren wird PD-L1 vermehrt auch von soliden Tumoren gebildet. [60]

Die Bindung von PD-L1 an PD-1 führt zur Hemmung der Lymphozytenproliferation und Zytokinausschüttung. [61] Auch die PD-L1 Inhibitoren blockieren diese Interaktion und verstärken so die Immunantwort der T-Zellen. [59]

Atezolizumab

Atezolizumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Immunglobulin G1-Antikörper, der die Bindung von PD-1 und PD-L1 verhindert. [62] Vergleichbar mit der KEYNOTE-024 Studie, die ein besseres Therapieergebnis beim Einsatz von Pembrolizumab als bei einer Platin-basierten Chemotherapie zeigte, wurde auch ein besseres Ansprechen auf Atezolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie festgestellt. Erneut zeigte sich ein Vorteil bei hoher PD-L1 Expression des Tumors. Das mediane Überleben betrug bei hoher Expression 20,2 Monate. Im Vergleich dazu war das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit Chemotherapie 7,1 Monate kürzer. [63]

6.5 Immuncheckpointinhibitor Kombinationstherapien

6.5.1 Chemotherapie plus Immuncheckpoint Inhibitor

Für Patienten mit metastasiertem NSCLC, die keine EGFR oder Anaplastische Lymphomkinase (ALK) Mutation aufweisen, waren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab als Zweitlinientherapie zugelassen. Pembrolizumab ist die Erstlinientherapie für NSCLCs, die eine 50% oder höhere Expression von PD-L1 aufweisen. Diese Gruppe macht jedoch nur einen kleinen Anteil aus.

Da die Krankheit jedoch schnell voranschreitet, bekamen weniger als die Hälfte der Patienten mit einer geringeren PD-L1 Expression überhaupt eine Zweitlinientherapie. Um trotzdem mögliche Vorteile einer Immuncheckpoint zu erreichen, wurden Kombinationstherapien zwischen der zugelassenen Platin-basierten Erstlinien Therapie und Pembrolizumab untersucht. Die Kombination der Medikamente zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (vergleiche 8,8 Monate zu 4,9 Monaten) gegenüber eine Platin-basierten Mono-Chemotherapie. Folglich stellt die Therapie von PD-1 bzw. PD-L1 Inhibitoren in Kombination mit einer zytotoxischen Chemotherapie eine FDA zertifizierte Erstlinientherapie für NSCLC dar. [64]

Gleichermaßen zeigte eine Kombination von Nivolumab und einer Platin-basierten Chemotherapie als neoadjuvante Therapie für operable Stadium IB-IIIa NSCLCs eine Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens von 20,8 Monaten (Chemotherapie allein) auf 31,6 Monate und zeigte einen höheren prozentualen Anteil an voller Remission (24,0% gegen 2,2%). [65]

6.5.2 Kombination Immuncheckpoint Inhibitoren

Mit der Einführung neuer Medikamentengruppen wie BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie CTLA4-, PD-1 und PD-L1 Inhibitoren konnte die Therapie von fortgeschrittenen Melanom Erkrankungen seit 2011 stark verbessert werden. Im Jahre 2010 lag das mediane

Gesamtüberleben metastasierender Melanome bei 9 Monaten, fast 10 Jahre später lag es bei 3,5 Jahren. [66] Um die Therapie weiterhin zu verbessern, wurden die Therapie mit den Immuncheckpoint Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab als Kombination mit der Monotherapie des jeweiligen ICIs bei vorher unbehandelten, metastasierten Melanomen verglichen. Nach fünf Jahren konnte prozentual ein längeres medianes Überleben der Patienten festgestellt werden, wenn sie eine Kombinationsbehandlung bekamen. Das mediane Gesamtüberleben lag bei Ipilimumab Mono bei 19,9 Monaten bei Nivolumab Mono bei 36,9 Monaten und bei der Kombinationstherapie beider ICIs bei mehr als 60 Monaten. [67]

6.6 Zukünftige Therapieansätze

Derzeit werden weitere Immuncheckpoint Inhibitoren in Studien getestet und mit den bereits etablierten ICIs kombiniert. Die Studien versuchen, die Verbesserung klinischer Endpunkte wie des Gesamtüberlebens zu erreichen, ohne dass weitere Nebenwirkungen durch die Erweiterung der Medikamente entstehen. [66]

Einer dieser neuen Ansätze untersucht die Effektivität des Lymphozyten-Aktivierungsgens 3 (LAG-3), das sich ebenso wie PD-1 auf aktivierten T-Zellen befindet, die den Tumor infiltrieren. Auch dieser Immuncheckpoint wirkt hemmend auf die Proliferation und die Effektivität der T-Effektorzellen. In einer Phase II-III Studie zeigte sich ein Vorteil im progressionsfreien Überleben bei der Kombination von Nivolumab mit dem LAG-3 Inhibitor Relatlimab gegenüber einer Nivolumab Mono Therapie (10,1 gegen 4,5 Monate). [68]

Ferner gibt es Ansätze, Resistenzen auf bereits etablierte Medikamente wie PD-1 Inhibitoren zu verringern. Präklinisch konnte bewiesen werden, dass ein bestimmter Immuncheckpoint Rezeptor auf CD-8 T-Zellen nach PD-1 Therapie vermehrt exprimiert wird. Der exprimierte Rezeptor ist der Immunglobulin und Mucin 3 (TIM-3) Rezeptor. Präklinische Studien zeigten eine Verringerung des Tumorwachstums unter Kombinationstherapie mit Nivolumab und Cobolimab- ein TIM-3 Inhibitor. [69]

6.7 Definition immune-related adverse events

Seit der Phase III Studie MDX010-20, die zur Zulassung von Ipilimumab für Patienten mit malignem Melanom in den USA und Europa führte, wurden unerwünschte Nebenwirkungen beschrieben, die in Studien normalerweise als adverse events betitelt werden.

Durch den Einsatz von Immuncheckpoint Inhibitoren wird die tumorspezifische Immunantwort verstärkt. Auf der anderen Seite jedoch spielen Immunocheckpoints physiologisch eine wichtige Rolle, um Autoimmunität zu verhindern. Die Entkopplung dieses

Prozesses kann wiederum zu adverse events führen, die in diesem Fall als immunbedingte adverse events beschrieben werden- immune-related adverse events (irAE). [48]

Der Konflikt besteht dabei: Bei Tumorerkrankungen dämpfen ko-inhibitorische Rezeptoren auf aktivierten T-Zellen die Effektor-Funktionen. Dadurch kommt es zur Tumorprogression, was ein schlechteres klinisches Ergebnis bedeutet. Im Gegensatz dazu spielen bei der Autoimmunität eben diese Rezeptoren eine Rolle bei der Verringerung der lokalen und systemischen Gewebeentzündung und der Aufrechterhaltung der Gewebetoleranz. Ihre verstärkte Expression bedeutet in der Behandlung von Autoimmunkrankheiten ein gutes klinisches Ergebnis. IrAEs ähneln pathologisch den Autoimmunkrankheiten und unterstreichen somit die Annahme, dass ko-inhibitorische Rezeptoren die periphere Toleranz aufrechterhalten. [70]

irAEs sind eine heterogene Gruppe an möglichen Nebenwirkungen, wobei am häufigsten die Haut, die endokrinen Drüsen und der Verdauungstrakt betroffen sind. Des Weiteren wurden auch pulmonale, neurologische, hepatische und kardiologische Nebenwirkungen dokumentiert. [71]

Diese Immunmanifestationen- irAEs- scheinen von dem Signalweg abhängig zu sein, auf den das jeweilige ICI abzielt. Wie unter 6.4 beschrieben, beeinflussen CTLA4 Inhibitoren die T-Zellen in einem früheren Entwicklungsstadium als die PD-1/PD-L1 Inhibitoren, die vor allem im peripheren Gewebe wirken. Es ist daher zu erwarten, dass CTLA4 Inhibitoren unspezifische und umfassendere Immunantworten auslösen. Behandler müssen daher die Risiken einer Immuntoxizität mit dem Nutzen der Tumorerstörung abwägen. [72]

Ipilimumab

Eine systematische Analyse durch Khoja et al. stellte heraus, dass die Art des irAE abhängig ist von der Entität der Erkrankung. Melanom Patienten zeigten häufiger irAEs der Haut und des gastrointestinalen Systems. Im Gegensatz zeigten sie im Vergleich zu den NSCLC Patienten seltener eine Pneumonitis. Die Auswertung belegte außerdem ein höheres Vorkommen von Arthritis und Myalgien bei Melanom Patienten als bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (RCC). Bei diesen wiederum trat häufiger eine Pneumonitis auf. [73]

Bis zu 60% der Melanom Patienten, die mit Ipilimumab behandelt wurden, zeigten ein irAE- 10-30% von ihnen ein irAE vom Grad 3 oder 4. [74] In der MDX010-20 Studie etwa wurden bei 61,1% der Patienten, die nur Ipilimumab zur Behandlung ihres malignen Melanoms bekamen, ein irAE dokumentiert. [75]

Die Prävalenz und der Schweregrad des irAE scheinen abhängig zu sein von der verabreichten Dosis des Medikaments. Es traten etwa doppelt so viele Grad ≥ 3 irAEs bei

einer Dosis von 10 mg/kg Ipilimumab als bei der Medikamentendosis von 3 mg/kg auf (37% versus 18%). In der Studie, in der die Melanom Patienten eine Dosis von 10mg/kg über einen Zeitraum von drei Jahren bekamen (erst alle drei Wochen, danach alle drei Monate), entwickelten 54,1% ein irAE ≥ 3 . In beiden Studien traten am häufigsten Diarrhö als irAE auf (12% bei 10mg/kg und 27,5% bei 3mg/kg). [47, 76]

PD-1/ PD-L1 Inhibitoren

Die retrospektive Auswertung von 12.808 Patienten durch Wang et al. im Jahre 2017 verglich das Vorkommen von irAEs in diversen Entitäten, die einen PD-1 oder PD-L1 Inhibitor erhielten (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab).

Insgesamt zeigten 26,82% dieser Patientenkohorte ein irAE in ihrem Therapieverlauf. 18.50% (95% CI 15,41-22,06) der Patienten unter Pembrolizumab Behandlung und 16.67% (95% CI 4,75-44,50) der Patienten unter Atezolizumab zeigten ein irAE. Die höchste irAE-Inzidenz zeigte Nivolumab (48,0%, 95% CI 40,13-55,98). [77]

6.7.1 Einteilung irAEs

Kutane irAEs

IrAEs die sich auf der Haut manifestieren, werden bei >30% der Patienten unter ICI-Therapie beobachtet und bilden somit die häufigste Form der irAEs. Dabei treten sie häufiger bei Patienten unter CTLA-4 Inhibitor Therapie (43- 45%) als bei Patienten unter PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapie auf (ca. 18-34%). Bei beiden Medikamentengruppen zeichneten sich 1-3% schwerwiegender irAEs ab (Grad ≥ 3).

Die meisten irAEs der Haut treten früh nach einigen Zyklen auf und manifestieren sich meist vor irAEs anderer Organe. Sie können jedoch je nach Ausprägung zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. [78] Die meisten Patienten zeigen makulopapulöse Exantheme (29%) Pruritus (12 %) oder Hypopigmentierung (8 %). [79]

Gastrointestinale (GI) irAEs

Die Schleimhaut des Verdauungstraktes hat einerseits die Aufgabe durchlässig für Nährstoffe zu sein, um diese in den Körper aufnehmen zu können, muss aber gleichzeitig pathogene Mikroorganismen abwehren. Es braucht eine funktionierende Immunkontrolle, um Krankheitserreger von z.B. Nahrungsmitteln zu unterscheiden. Bei der Darmhomöostase scheint CTLA4 eine wichtige Rolle zu spielen. Die Hälfte der Patienten, die hoch dosierte CTLA4 Inhibitoren bekamen, entwickelten Diarrhö und einige Kolitis.

Patienten, die mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren behandelt wurden, entwickelten relativ häufig eine leichte Diarrhö, die jedoch nur selten in eine schwere Kolitis überging. [80]

Eine Meta-Analyse von 8.863 Patienten bekundete eine Kolitis Inzidenz von 9,1% unter Ipilimumab Monotherapie, 1,3% unter PD-1/PD-L1 Inhibitor Monotherapie und 13,6% unter Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab. Der gleiche Trend war für schwere Diarrhö zu erkennen: 7,9% (Ipilimumab), 1,2% (PD-1/PD-L1 Inhibitor) und 9,2% (Kombinationstherapie). [81]

Endokrine irAEs

Die Nebenwirkungen, die unter endokrinen irAEs zusammengefasst werden, sind Hypophysitis, Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz und Insulinmangeldiabetes. [82] Eine Meta-Analyse von 7.552 Patienten zeigte eine Inzidenz von 10%. [83] Andere Studien zeigten eine Inzidenz zwischen 5-20% [82, 84].

Hypothyreose konnte bei 6,6% der Patienten festgestellt werden. Die Behandlung mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren und Kombinationstherapien zeigten einen statistisch signifikanten höheren Anteil an Hypothyreose irAEs als bei der Ipilimumab Monotherapie. Die Inzidenz von Hyperthyreosen lag bei 2,9%.

Im Gegensatz zur Hypothyreose wurde Hypophysitis vermehrt bei CTLA4 Inhibitoren beobachtet. Die Inzidenzen waren 3,2% bei CTLA4 Inhibitoren, 0,4% bei PD-1 Inhibitoren und weniger als 0,1% bei PD-L1 Inhibitoren. Nebenniereninsuffizienz konnte bei 0,7% der Patienten festgestellt werden.

Pneumonitis

Die Inzidenz von Pneumonitis liegt weit unter der der oben genannten irAEs. Pneumonitis trat bei 1,3% der Ipilimumab Patienten auf (0,3% Grad 3 und 4) [85] und wiederum ca. drei Mal häufiger bei PD-1/PD-L1 Inhibitoren mit 3-5% (1-1,5 % Grad 3 und 4). [86-88]

Für beide Medikamentengruppen scheint die Inzidenz außerdem von der Entität der Erkrankung abzuhängen. Patienten mit NSCLC und Nierenzellkarzinomen zeigten ein häufigeres Auftreten von Pneumonitis als Melanom Patienten. Wu et al. stellten außerdem fest, dass es bei der Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab häufigere Pneumonitis-Fälle gibt- die Inzidenz lag bei 7% und 2% für Grad 3 und 4 Pneumonitis. [88]

Hepatitis

Durch den Einsatz von ICIs kann es auch zu Nebenwirkungen der Leber kommen. In den meisten Fällen kommt es zu einer Transaminitis mit erhöhten Aspartat- und Alanin-Aminotransferasen und, seltener, zu einer Hyperbilirubinämie. Neben einer symptomlosen Erhöhung der Transaminasen kann es auch zu Fieber, Müdigkeit und Gelbsucht kommen. Seltener kommt es zu fulminanten, Grad 3 und 4, Hepatitis-Verläufen. [89]

Erneut sind die Inzidenzen bei der Monotherapie mit Nivolumab (1-6%) und Ipilimumab (1-7%) geringer als das Vorkommen von Hepatitis bei der Kombinationstherapie von Ipilimumab und Nivolumab- dort liegt die Inzidenz bei 13-30%. [90]

Pankreatitis

ICI-assoziierte Pankreatitis tritt nur selten auf. Die meisten Quellen sind vereinzelte case studies. Eine Meta-Analyse mit 7.702 Patienten zeigte eine Inzidenz bei Patienten unter CTLA4 Inhibitor Therapie von 3,98% (95% CI 2,92-505). Dagegen liegt die Inzidenz unter PD-1/PD-L1 Inhibitoren-Therapie um das Vierfache darunter mit 0,94% (95% CI 0,48-1,40). Ein Anstieg der Inzidenz konnte ebenfalls festgestellt werden, wenn es zu einer Kombinationstherapie von Ipilimumab und Nivolumab kam- 10,60% (95% CI 7,89 bis 13,32). [91]

6.7.2 Onset und Resolution der irAEs

Eine retrospektive Auswertung von 22 Studien mit insgesamt 8.436 Studienpatienten zeigte bei diversen Entitäten- sechs Lungenkarzinom, sieben maligne Melanom, vier Nierenzellkarzinom und sechs andere Entitäten Studien- unter ICI Behandlung verschiedene Zeitpunkte des Beginns der irAEs und Zeitraum bis zur Resolution der irAEs.

Das mediane onset der irAEs lag für alle Schweregrade zwischen 2,2 bis 14 Wochen. Die vier irAEs mit dem kürzesten medianen onset waren Haut-, Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen, gastrointestinale und neurologische Ereignisse, während die längste mediane Zeit bis zum irAE-Beginn bei renalen irAEs beobachtet wurde.

Die verwendete ICI-Therapie veränderte ebenfalls die Zeit bis zum Beginn des irAEs. Bei CTLA4-Inhibitoren lag das mediane onset bei 5,0 Monaten (95% CI 4,4-7,1). Unter PD-1/PD-L1 Inhibitor-Therapie lag das mediane onset hingegen mit 8,4 Monaten (95% CI 7,7-9,1) 3,4 Monate später. Bei der Verwendung der Kombinationstherapie Ipilimumab und Nivolumab betrug das mediane onset 6,0 Monate (95% CI 4,9-6,1). [92]

Die irAEs mit dem kürzesten Zeitraum zwischen Beginn und Resolution waren Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion, gastrointestinale, pulmonale, hepatische und renale Ereignisse, die innerhalb von 10,5 Wochen abgeklungen. Im Durchschnitt dauerten die irAEs unter CTLA4-Inhibitorthherapie 4,0 Wochen (95% CI 3,1-4,9) und 10,1 Wochen (95% CI 2,4-22,1) unter PD-1/PD-L1 Inhibitor-Therapie. Die Zeit bis zur Resolution betrug bei der Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab 5,1 Wochen (95% CI 3,0-7,0).

Insgesamt bewies die Studie beim Vergleich der Entitäten Subtypen, dass sowohl der Beginn schneller als auch die Resolution kürzer war bei Patienten mit NSCLC als bei

Patienten mit MM. Für NSCLC Patienten ist das mediane onset 4,7 Wochen und die irAEs dauern durchschnittlich 4,0 Wochen. Die irAEs aller Kategorien begannen 1,4 Wochen später (6,1 Wochen) und dauerten 0,4 Wochen länger (4,4 Wochen) bei Erstdiagnose MM.

6.8 Gesamtüberleben irAE

IrAEs entstehen durch einen Prozess der Immunaktivierung. Es wird vermutet, dass die erschöpften Immunzellen aktiviert werden und nicht nur die Tumorzellen angreifen, sondern auch normales Gewebe. Aufgrund dessen schlussfolgern viele, dass das Auftreten von irAEs mit einem besseren Ansprechen der ICI-Therapie assoziiert ist.

Eine Meta-Analyse von 4.971 Patienten aus 30 Studien zeigte ein längeres Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben für die Patienten, die ein irAE entwickelten im Gegensatz zu den Patienten ohne irAEs. Die Auswertung der Subtypen von irAEs ergab, dass insbesondere endokrine, dermatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen einen Vorteil im Gesamtüberleben zeigten. Zudem zeigten die endokrinen und dermatologischen irAEs in der Analyse ein längeres progressionsfreies Überleben. [79, 93]

Andere Studien fanden heraus, dass auch die Entität der Tumorerkrankung ausschlaggebend ist für den Vorteil für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Demnach haben Patienten mit der Diagnose MM und NSCLC jeweils bessere klinische Endpunkte. Grad 3 und Grad 4 irAEs scheinen nicht mit besseren klinischen Ergebnissen assoziiert zu sein. [94]

Bei Patienten mit MM zeigte sich ein gewichtetes durchschnittliches Gesamtüberleben von 15,24 Monaten bei Auftreten von irAEs (95% CI 9,95 bis 20,5) gegenüber 8,94 Monaten (95% CI 7,76 bis 10,1) ohne irAEs. Ähnlich dazu zeigte sich auch ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben beim Auftreten von Nebenwirkungen: 17,61 Monate (95 % CI 10,1 bis 25,1) versus 2,23 Monate (95 % CI 1,77 bis 2,68). [95] Es handelte sich hierbei um eine Metanalyse durch Hussaini et al., wodurch das PFS in dieser Analyse länger als das OS war.

Auch bei NSCLC Patienten präsentiere sich ein längeres Gesamtüberleben (19,07 Monate (95% CI 14,3 bis 23,8) im Vergleich zu 7,45 Monaten (95% CI 5,34 bis 9,56) und progressionsfreies Überleben(8,97 Monate (95% CI 7,14 bis 10,8) verglich zu 3,06 Monate (95% CI 2,4 bis 3,72) für jene Patienten, die ein irAE zeigten. [95]

6.9 Therapie nach irAE

Die meisten klinischen Studien bei fortgeschrittenen Tumoren sind derzeit auf eine zweijährige Behandlung mit ICIs ausgelegt. IrAEs führen jedoch häufig zum früheren Abbruch der ICI-Behandlung und zur Verabreichung von immunsuppressiven Therapien. Durch das Vorkommen von irAEs unter ICI-Therapie, die je nach Schweregrad mit schweren Beeinträchtigungen der Organfunktionen und der Lebensqualität einhergehen und einen tödlichen Verlauf nehmen können, braucht es Richtlinien zum weiteren Therapieverlauf.

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) veröffentlichte 2018 eine Leitlinie zur Therapie nach und während eines irAEs. Beim Vorkommen von Grad I Toxizität empfiehlt die ASCO eine strenge Überwachung und die Fortführung der ICI-Therapie- mit Ausnahme einiger neurologischer, hämatologischer und kardialer Toxizitäten. Falls die unerwünschte Nebenwirkung als Grad II eingestuft wird, sieht die Leitlinie eine Unterbrechung der ICI-Therapie vor und empfiehlt eine Behandlung mit niedrig dosierten Kortikosteroiden (0.5-1 mg/kg pro Tag Prednison oder Äquivalent). Danach kann eine Therapiefortsetzung in Betracht gezogen werden. Ähnlich ist das Vorgehen bei einem Grad III irAE mit dem Unterschied, dass eine hoch dosierte Kortikosteroidtherapie empfohlen wird (1-2 mg/kg pro Tag Prednison oder Äquivalent), die über 4-6 Wochen ausgeschlichen wird. Zusätzlich kann das Immunsuppressivum Infliximab verwendet werden. Eine Fortführung der Therapie kann nach der Verbesserung des irAEs zu Grad I in Betracht gezogen werden, sollte aber sorgfältig abgewogen werden, v.a. bei Patienten, die schnell ein irAE entwickelten. Einzig bei Grad IV irAEs empfiehlt die ASCO eine dauerhafte Unterbrechung der Therapie. [96]

Die beste Strategie für den Umgang mit irAEs besteht darin, sie frühzeitig zu erkennen und die ICIs so schnell wie möglich abzusetzen, um das Risiko seltener tödlicher Folgen zu vermeiden oder zu minimieren. [97] Behandler müssen nach Therapieunterbrechung entscheiden, ob die ICI-Therapie fortgeführt werden soll oder dauerhaft abgebrochen wird.

Eine retrospektive Auswertung von 24.079 Patienten, die mindestens ein irAE während ihrer ICI-Therapie hatten, zeigte bei 28,8% der Patienten (95% CI 24,8-331) Rezidive des ursprünglichen irAE, wenn die Therapie fortgeführt wurde. Die Rezidivrate war unabhängig von Alter, Geschlecht und ICI-Schema. Kolitis war in der Analyse mit der höchsten Rezidivrate assoziiert. [98] Die Wiederaufnahme der ICI-Behandlung erhöht die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens von irAE um etwa 50 %. Aktuelle Studien beschäftigen sich also damit herauszufinden, welche Länge der ICI-Therapie optimal ist, um das beste Ansprechen zu erreichen und dabei die Wahrscheinlichkeit von irAE gering zu halten. Eine „übermäßige“ Therapie soll verhindert werden. Viele Behandler empfehlen daher- neben der Aufklärung der Patienten über erhöhtes irAE-Risiko bei Wiederaufnahme

der ICI-Therapie- das Ansprechen vor Auftreten der Nebenwirkung als Marker zu nutzen. Wenn Patienten auf ICIs angesprochen haben (CR oder PR), bevor irAEs auftraten, muss die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden, sobald die irAEs abgeklungen sind. Umgekehrt sollte die ICI-Behandlung wieder aufgenommen werden, wenn der Tumor zuvor nicht angesprochen hat. [99]

7 Material und Methoden

7.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive single-center Beobachtungsstudie. Es wurden Daten von 537 Patienten erhoben und ausgewertet, die zwischen 2011 und 2021 eine Therapie mit ICI an der Universitätsmedizin Mainz erhielten.

Die Datenerhebung endet entweder mit dem Ende des Beobachtungszeitraums dieser Studie (01.05.2021) oder mit dem Tod des Patienten.

7.2 Einschlusskriterien

- Gesicherte Diagnose eines
 - Malignen Melanoms (MM)
 - Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)
 - Kopf/ Hals Karzinoms
 - Urothelkarzinoms
 - Nierenzellkarzinoms (NCC)
 - Hepatozellulären Karzinoms (HCC)
 - Hämatologische
 - kleinzelligen Lungenkarzinoms
 - Magenkarzinoms
 - Cancer of unknown primary (CUP)
 - Pleuramesotheliums
 - Kolonkarzinoms
 - Cholangiocellulären Karzinoms (CCC)
 - Urachuskarzinoms
 - Adenokarzinoms der cervix uteri
 - Bowen-Karzinoms
 - Endometrium Karzinoms
 - Posttransplantationslymphom (PTLD)
- Erstgabe eines ICI zwischen 2011 und 2021 an der Universitätsmedizin Mainz
 - Anti PD1
 - Anti PD-L1
 - Anti CTLA4
 - Kombination Anti PD1 und Anti PD-L1
 - Kombination Chemotherapie und ICI

7.3 Ausschlusskriterien

- Keine therapeutische Maßnahme an der Universitätsmedizin Mainz nach Diagnosestellung der oben genannten Entitäten

7.4 Datenerhebung

Die Identifikation der Patienten, die im festgelegten Zeitraum von 2011-2021 eine ICI-Therapie an der Universitätsmedizin Mainz erhielten, erfolgte durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz.

Die Datenerhebung erfolgte hauptsächlich über die Software SAP der Unimedizin Mainz und die darauf gespeicherten Daten der Erstgabe des ICI und die Anzahl der vorausgegangenen und darauffolgenden Therapielinien. Die Dokumentation dieser relevanten Daten ist weitgehend über die zentral elektronisch abgelegten Arztbriefe ersichtlich.

Um irAEs zu erfassen, wurden zunächst die Arztbriefe als Basis genommen und um die Informationen aus den Kurzbriefen und Einträge der Ärzte zu den jeweiligen Terminen in dem Zeitraum ergänzt.

Als weitere Datenquelle dienten die ebenfalls auf SAP gespeicherten Pathologie- und Radiologieberichte. In der Zusammenschau mit den jeweiligen Arztbriefen konnte das beste Ansprechen der jeweiligen Therapielinie bestimmt werden.

Zur Vervollständigung der Daten, die nicht elektronisch vorlagen, fand eine Sichtung und Auswertung der Daten aus den Patientenakten der Studienregister statt.

7.4.1 Erhobene Parameter

7.4.1.1 Patientenassoziierte Daten

- Geburtsdatum
- Alter bei Erstgabe ICI
Das Alter wurde aus der Differenz zwischen dem Geburtsdatum des Patienten und dem Datum der ersten Applikation des ICI berechnet
- Geschlecht
- Letzter Kontakt
 - Sterbedatum oder
 - Last follow-up

7.4.2 Krankheitsspezifische Daten

- Entität der onkologischen Erkrankung

- Datum der Erstdiagnose
- Initiale ICI-Therapie
- Anzahl Therapielinien vor Erstgabe ICI
- Anzahl Therapielinien nach erfolgter ICI-Therapie
- Remissionsstatus der jeweiligen Therapielinie
 - Complete response (CR)
 - Partial response (PR)
 - Stable disease (SD)
 - Mixed response
 - Progressive disease (PD)
 - Not available (n.a.)
- Umstellung nach Therapielinie (ja/nein)
- Grund der Umstellung
 - Progress
 - No response
 - irAE /adverse event
 - Wille des Patienten/ Empfehlung des Behandlers
 - Schmerz
 - Not available (n.a.)

7.4.2.1 irAE-spezifische Daten

- Auftreten von irAE (ja/nein)
- Klassifikation nach Organ

Die Einteilung erfolgt nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) der European Society for Medical Oncology guideline und der American Society of Clinical Oncology guideline.

Der Grad beschreibt den Schweregrad des adverse events (AE). Die CTCAE teilt den Schweregrad in Grad 1 bis 5 ein nach folgender allgemeiner Regel:

Grade 1: Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated

Grade 2: Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting ageappropriate instrumental activities of daily living (ADL)

Grade 3: Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL

Grade 4: Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Grade 5: Death related to adverse event [100]

Im Anhang werden die in der Studie erhobenen irAE aufgelistet (siehe 12.1)

7.5 Statistische Methoden

Die in der Studie erhobenen Daten der Patienten wurden in Microsoft Excel 2021 pseudonymisiert dokumentiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics und wurde durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz unterstützt.

Für die Auswertung wurde das statistische Signifikanzniveau mit $p=0,05$ festgelegt. Werte, die nicht mit diesem Signifikanzniveau abgesichert werden können- $p<0,05$ -, sich dem Wert aber nähern und somit für wahrscheinlich genug gehalten werden, werden als Tendenz bzw. Trend beschrieben ($p<0,085$).

Um die empirischen Daten übersichtlich darzustellen und zu ordnen, wurden im deskriptiven Teil dieser Arbeit Kreisdiagramme sowie Balkendiagramme genutzt. Für die jeweilige untersuchte metrische Variable wurde ebenfalls der Mittelwert, der Median, das Maximum, das Minimum, die Schiefe und die Standardabweichung berechnet.

Die Überlebenszeitdaten wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren ausgewertet, da die Beobachtungszeit dieser Studie durch das Studiendesign zeitlich begrenzt war. Die Datenerhebung endete am 01.05.2021. Zum Vergleich der Patienten Untergruppen in Bezug auf ihre Überlebenszeit wurde der log-rank (Mantel-Cox) Test angewendet. Der dabei bestimmte p-Wert wurde mit dem vorher festgelegten Signifikanzniveau verglichen.

Anschließend erfolgte eine univariate Analyse, um den Einfluss einzelner Merkmale auf die Überlebensdaten zu erforschen, Daraufhin konnte die multivariate Regression aller signifikanten Merkmale erfolgen.

8 Ergebnisse

8.1 Studienpopulation

Es wurden Daten von 537 Patienten erhoben und ausgewertet, die zwischen 2011 und 2021 eine Therapie mit ICI an der Universitätsmedizin Mainz erhielten.

	Gesamtkollektiv (n=537)		irAE (n=263)		Kein irAE (n=274)	
Alter bei erster ICI Applikation	65,49		64,54		65,45	
	n	Prozent (%)	n	Prozent (%)	n	Prozent (%)
Geschlecht						
<i>Männlich</i>	342	63,7	161	47,1	181	52,9
<i>Weiblich</i>	195	36,3	102	52,3	93	47,7
Entität						
<i>NSCLC</i>	198	36,9	81	40,9	117	59,1
<i>MM</i>	147	27,4	99	67,4	48	32,6
<i>Kopf/Hals</i>	69	12,8	23	33,3	56	66,7
<i>Urothel CA</i>	34	6,3	19	55,9	15	44,1
<i>Nierenzellkarzinom</i>	47	8,8	21	44,7	26	55,3
<i>Hepatozelluläres CA</i>	15	2,8	7	46,7	8	53,3
<i>andere</i>	27	5,0	13	48,2	14	51,8
Initiale ICI-Therapie						
<i>PD-1 Inhibitor</i>	427	79,5	187	43,8	240	56,2
<i>PD-L1 Inhibitor</i>	6	1,1	2	33,3	4	66,7
<i>CTLA 4 Inhibitor</i>	15	2,8	10	66,7	5	33,3
<i>Kombination 2 ICIs</i>	53	9,9	40	75,5	13	24,5
<i>Kombination ICI+ Chemotherapie</i>	36	6,7	24	66,7	12	33,3
	Anzahl		Anzahl		Anzahl	
Therapielinien						
<i>Anzahl gesamt</i>	2,8		2,8		2,8	
<i>ICI Anzahl</i>	1,3		1,4		1,2	
<i>ICI-Therapielinie</i>	1,6		1,6		1,7	

	Jahre	Jahre	Jahre
Beobachtungszeit	2,8	3,3	2,1
<i>männlich</i>	2,7	3,4	2,0
<i>weiblich</i>	2,9	3,1	2,2

Tabelle 1: Studienpopulation

8.1.1 Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv bestand aus 195 (36,3%) weiblichen und 342 (63,7%) männlichen Patienten. Damit stellten die männlichen Patienten circa 2/3 des Gesamtkollektivs.

Das Alter wurde bestimmt bei der ersten Applikation des ersten ICI-Zyklus. Der jüngste Patient der Studie war 21 Jahre alt, der älteste Patient 88 Jahre. Der Mittelwert der Studienpopulation lag bei 64,5, der Median bei 65,5.

Um die Altersverteilung des Studienkollektivs zu vergleichen, wurde das Alter in zwei Gruppen eingeteilt: <65 und > 65 Jahre bei der Applikation der ersten ICI-Therapie. Dabei waren 259 Patienten jünger als 65 Jahre (48,2%) und 278 Patienten älter als 65 Jahre (51,8%)

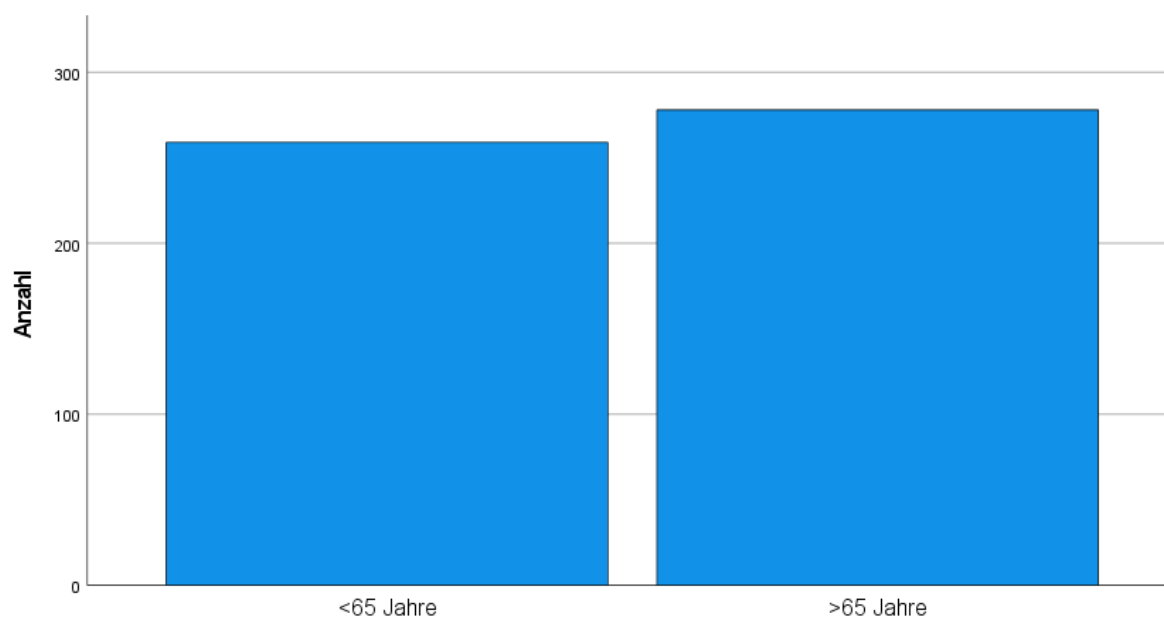


Abbildung 2: Altersverteilung

8.1.2 Klassifikation nach Entität

Die Studienpopulation war eine heterogene Gruppe an Krankheitsentitäten, da der Einschluss in die Studie nicht von dem jeweiligen Karzinom anhängig war, sondern der Einschluss auf Grund der ICI-Therapie erfolgte.

Dabei wurden 198 (36,9%) Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, 147 (27,4%) mit malignem Melanom, 69 (12,8%) mit Kopf/Hals-Karzinomen, 47 (8,8%) mit Nierenzellkarzinom, 34 (6,3%) mit Urothelkarzinom, 16 (3,0%) mit Hepatozellulärem Karzinom, 6 (1,1%) mit Hodgkin Lymphom, 4 (0,7%) mit kleinzelligem Lungenkarzinom, 3 (0,6%) mit Magenkarzinom, 2 (0,4%) mit Cancer of Unknown Primary, 1 (0,2%) mit Rektumkarzinom, 1 (0,2%) mit Pleuraesothelium, 1 (0,2%) mit Merkelzellkarzinom, 1 (0,2%) mit Colonkarzinom, 1 (0,2%) mit Cholangiokarzinom, 1 (0,2%) mit Urachus Karzinom, 1 (0,2%) mit Adenokarzinom der Cervix uteri, 1 (0,2%) mit Morbus Bowen, 1 (0,2%) mit Endometrium Karzinom, 1 (0,2%) mit Posttransplantations-Lymphoproliferativer Erkrankung dokumentiert.

Zum Vergleich der Entitäten wurden diese in drei Gruppen eingeteilt: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, malignes Melanom und andere.

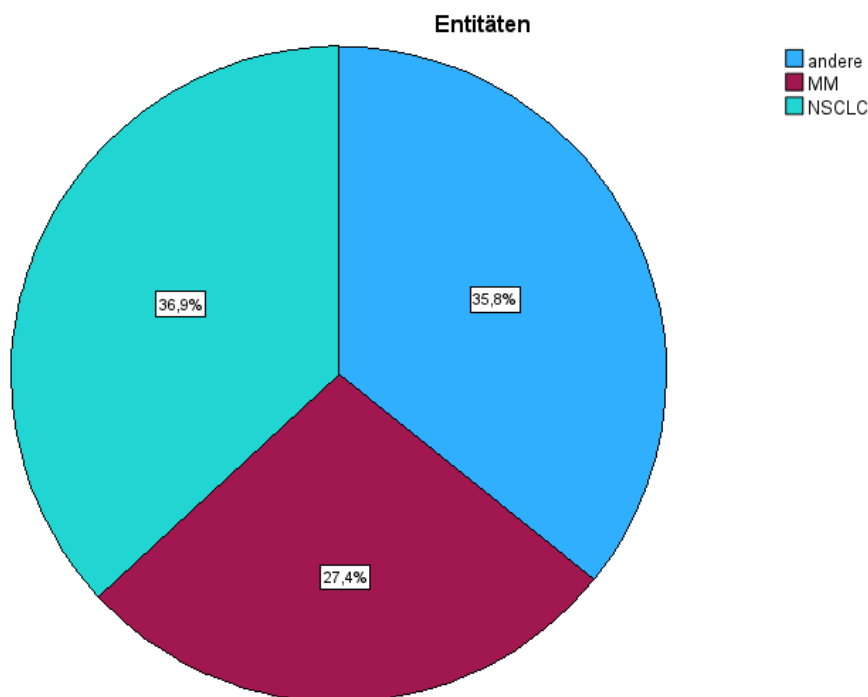


Abbildung 3: Einteilung Entität

8.1.3 Initiale ICI-Therapie

Die Einteilung aufgrund der initialen ICI-Therapie bestand aus PD-1 Inhibitoren, PD-L1 Inhibitoren, CTLA4 Inhibitoren, einer Kombination aus zwei ICI und einer Kombination eines ICI und einer Chemotherapie.

427 der 537 Patienten- 79,5%- bekamen als initiale ICI-Therapie einen PD-1 Inhibitor. Der Ligand, der an den PD-1 Rezeptor bindet besitzt ebenfalls eine Medikamentengruppe, die

auf ihn abzieht: PD-L1 Inhibitoren. 6 (1,1%) Patienten erhielten diese Therapie als Initialtherapie.

15 (2,8%) Patienten erhielten einen CTLA4- Inhibitor als erste ICI-Therapie. 53 (9,9%) weitere Patienten bekamen eine Kombination aus zwei ICI, diese Kombination bestand aus Ipilimumab und Nivolumab. Die letzten 6,7% des Patientenkollektiv erhielten eine Kombination aus einem ICI und einer Chemotherapie. Dabei gab es viele verschiedene Varianten: 2 Mal Carboplatin, Etoposid und Atezolizumab, 1 Mal Carboplatin, Etoposid, 5-FU und Atezolizumab, 2 Mal Carboplatin, Paclitaxel und Ipilimumab, 10 Mal Carboplatin, Paclitaxel und Pembrolizumab, 2 Mal Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab und Avelumab, 15 Mal Cisplatin, Pemetrexed und Pembrolizumab, 1 Mal Imlygic und Pembrolizumab, 1 Mal Lenvatinib und Pembrolizumab, 1 Mal Tremelimumab und Durvalumab und 1 Mal Vemurafenib, Cobimetinib und Atezolizumab.

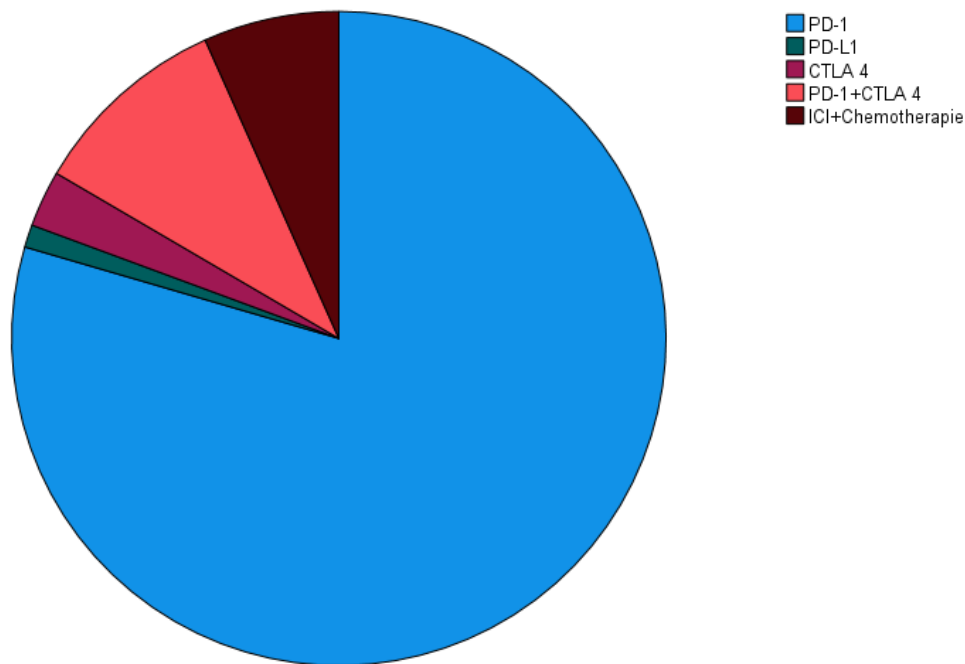


Abbildung 4: Verteilung initiale ICI-Therapie

8.1.4 Jahr der Erstgabe ICI

Die Erstgabe eines ICI in der Studienpopulation lag zwischen 2011 und 2021. 2011 erfolgte bei 3 Patienten (0,6%), 2012 bei einem Patienten (0,2%), 2013 bei 3 Patienten (0,6%), 2014 bei 4 Patienten (0,7%), 2015 bei 33 Patienten (6,1%), 2016 bei 84 Patienten (15,6%), 2017 bei 126 Patienten (23,5%), 2018 bei 122 Patienten (22,7%), 2019 bei 158 Patienten (29,4%) und 2020 bei zwei Patienten (0,4%) die Erstgabe eines ICI. Dabei begründete sich die niedrige Anzahl bei den Patienten im Jahr 2020 durch die Einteilung der Studienpopulation

durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz und dem darauf erfolgten cut off der Studienpopulation mit dem Anfang des Jahres 2020.

Dabei war ein zunehmender Trend der Patientenzahl, die eine ICI –Therapie erhielten, zu erkennen. In den ersten vier Jahren (2011-2020) erhielten circa 4 Patienten pro Jahr, 2015 und 2016 durchschnittlich 59 und in den letzten drei Jahren (2017-2019) ein Mittelwert von 135 eine erste Gabe eines ICI.

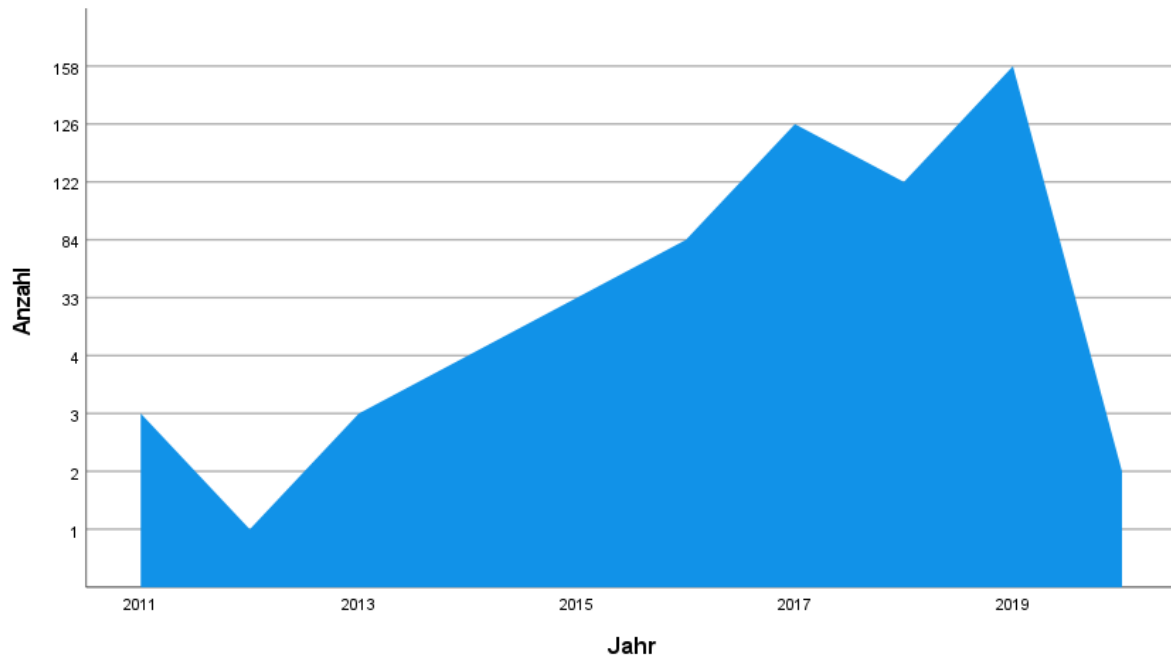


Abbildung 5: Jahr der Erstgabe ICI

8.1.5 Therapielinie Erstgabe ICI

Die Erstgabe eines ICI erfolgte bei dem Studienkollektiv in verschiedenen Therapielinien. Bei 220 (41,0%) Patienten wurde ein ICI als erste Therapielinie, bei 200 (37,2%) Patienten als zweite Therapielinie, bei 81 (15,1%) als dritte Therapielinie, bei 22 (4,1%) als vierte Therapielinie, bei 7 (1,3%) als fünfte Therapielinie, bei einem (0,2%) als sechste Therapielinie, bei 3 (0,6%) als siebte Therapielinie, bei 2 (0,4%) als achte Therapielinie und bei einem (0,2%) als neunte Therapielinie eingesetzt.

Es erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen, um sie miteinander vergleichbar zu machen. Die Einteilung wurde wie folgt vorgenommen: erstmalige ICI in erster Therapielinie, erstmalige ICI in zweiter Therapielinie und erstmalige ICI in einer Therapielinie >2.

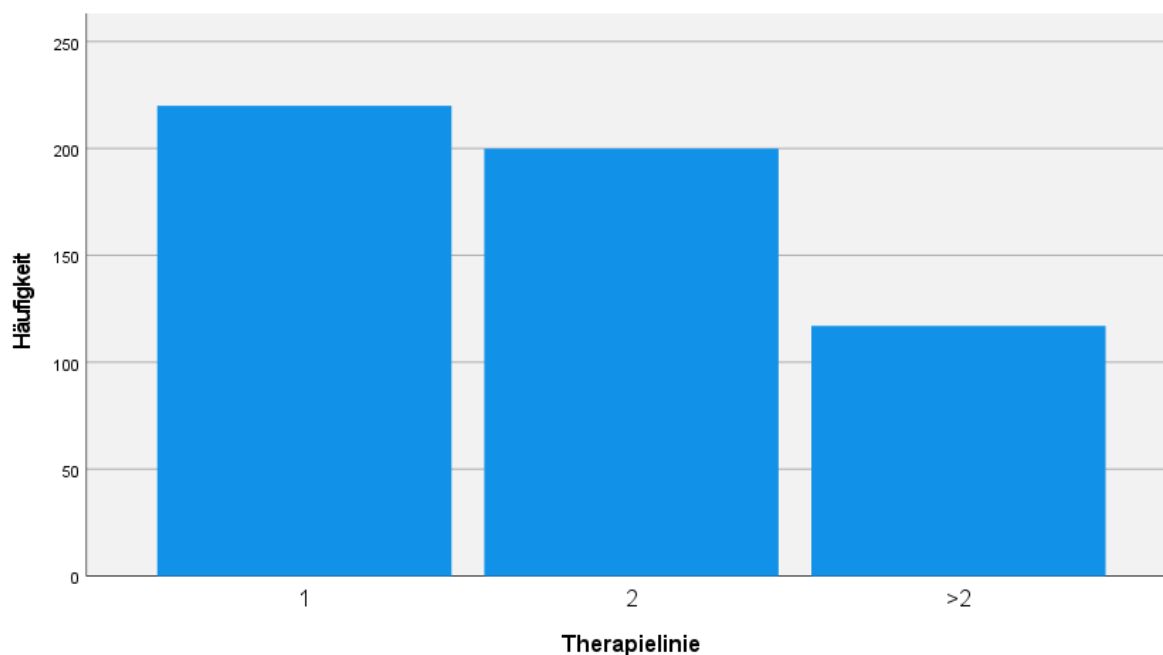


Abbildung 6: Therapielinie der Erstgabe ICI

8.1.6 Überleben

Zum Zeitpunkt des Datencuts am 01.05.2021 waren 257 (47,9%) Patienten als lebend dokumentiert. Von diesen Patienten wurden aber 114 (26,8%) Patienten für die Berechnung der Überlebensdaten herausgenommen, da sie lost to follow-up waren- d.h. es existierte für diese Patienten kein follow-up nach dem 01.01.2021. Damit verblieben 143 (26,6%) lebende Patienten für die Berechnung der Überlebensdaten.

280 (52,1%) Patienten waren zum Studienzeitpunkt bereits verstorben. Bei drei dieser Patienten lag kein Todesdatum vor, sie wurden also ebenfalls nicht mit in die Analyse genommen.

8.2 Überlebensdaten (OS)

Der erste klinische Endpunkt der Analyse war das Gesamtüberleben der 537 Patienten. Dabei beschrieb das Gesamtüberleben die Zeitpanne zwischen dem Datum des Starts der Therapie mit Immuncheckpoint Inhibitoren bis zum Tod des Patienten oder bis zum Datencuts der Studie am 01.05.2021. Alle Patienten von denen kein follow-up nach dem 01.01.2021 vorhanden war, wurden als lost to follow-up eingestuft und aus der Analyse herausgenommen. Die Anzahl der Patienten, die aus der Analyse gestrichen wurden, betrug 115 (21,4%). Drei weitere Patienten wurden aus der Analyse gestrichen, da von ihnen kein Todesdatum bekannt war und somit kein Gesamtüberleben ermittelt werden konnte.

Das mediane Überleben der verbliebenen Patienten betrug 16,4 (95% CI 12,6-20,1) Monate. Nach einem Jahr lebten 56,5% der Patienten, nach zwei Jahren 42,0% und nach drei Jahren 35,0%.

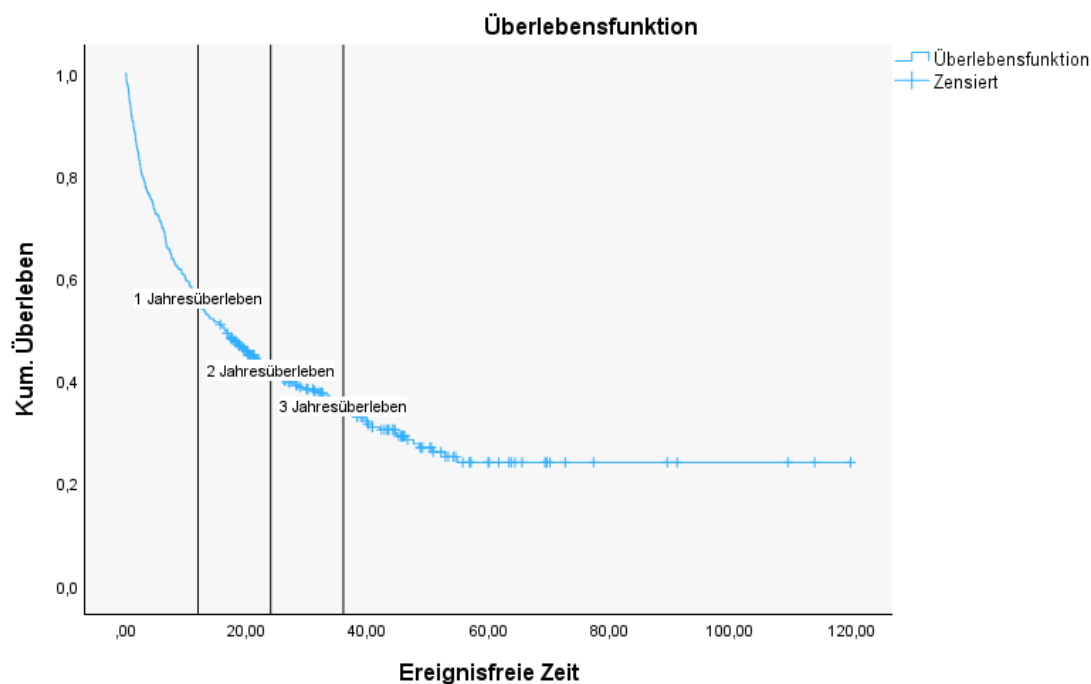


Abbildung 7: Überlebensfunktion des gesamten Patientenkollektivs

8.2.1 Geschlecht

Bei der Analyse der Patienten unterteilt nach Geschlecht- männlich und weiblich- gab es 342 männliche Patienten und 195 weibliche Patienten. 76 der männlichen und 39 der weiblichen Patienten waren lost to follow-up und wurden aus der Analyse herausgenommen. Zwei

weitere männliche und eine weitere weibliche Patientin wurden nicht in die Analyse aufgenommen, da von ihnen kein Todesdatum bekannt war.

Das mediane Überleben der männlichen Patienten betrug 15,8 (95% CI 11,5-20,0) Monate, das mediane Überleben der weiblichen Patienten lag bei 18,5 (95% CI 11,5-25,5) Monaten. Der p-Wert liegt nach dem log-rank Test bei 0,429- der Unterschied zwischen ihnen war damit nicht statistisch signifikant.

Nach einem Jahr lebten 55,1% der männlichen und 58,1% der weiblichen Patienten, nach zwei Jahren lebten 40,7% der männlichen und 43,0% der weiblichen Patienten. Das Überleben der männlichen Patienten nach drei Jahren betrug 34,4%, das Überleben der weiblichen Patienten lag bei 36,0%.

Das Gesamtüberleben war somit für beide Geschlechter beinahe identisch und scheint kein Einflussfaktor zu sein, der das Überleben der Patienten beeinflusste.

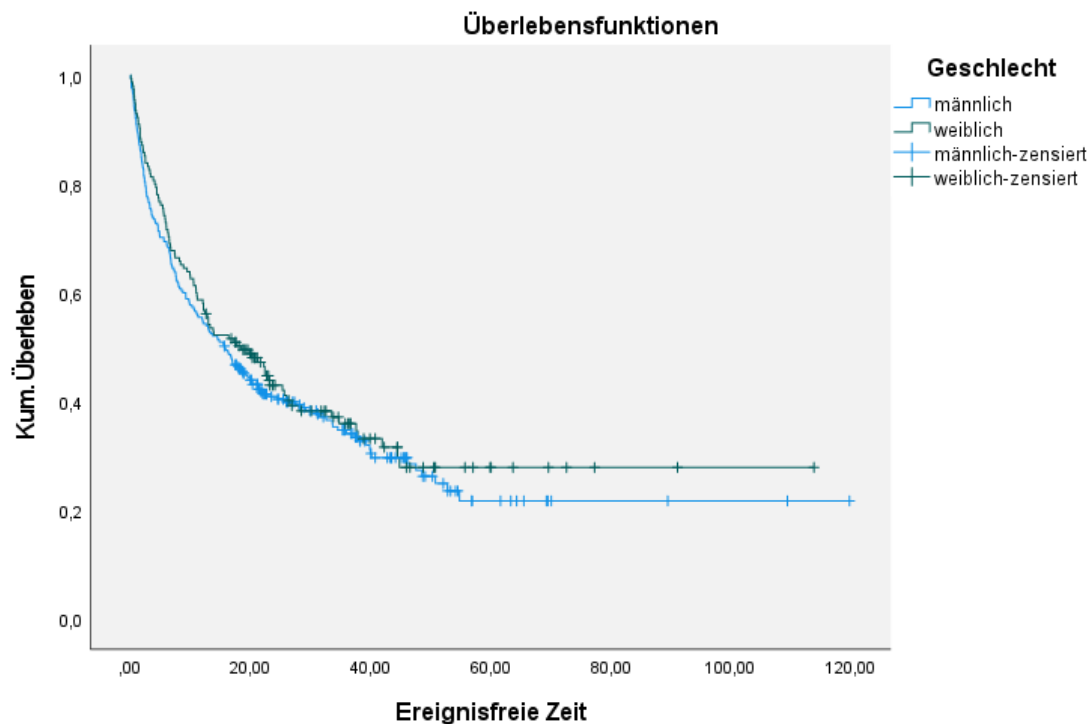


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Geschlecht

8.2.2 irAE

263 (49,0%) der Patienten hatten ein irAE, davon waren 63 lost to follow-up und von 2 Patienten war kein Todesdatum bekannt- diese Patienten von der Analyse herausgenommen.

274 (51,0%) der Patienten hatten kein irAE, von ihnen waren 51 lost to follow-up und von einem Patienten war kein Todesdatum bekannt- diese Patienten wurden ebenfalls aus der Analyse herausgenommen.

Das mediane Gesamtüberleben für die Patienten mit einem irAE lag bei 42,0 (95% CI 34,1-50,0) Monaten. Im Gegensatz dazu lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die während ihrer ICI-Therapie kein irAE hatten, weit darunter mit 6,8 (95% CI 5,4-8,2) Monaten.

Das 1-Jahresüberleben lag ebenfalls weit auseinander. Nach einem Jahr lebten 75,8% der Patienten mit irAE und 38,2% der Patienten ohne irAE, circa die Hälfte. Dieser Trend war auch beim 2-Jahres und 3-Jahresüberleben zu erkennen. Nach 2 Jahren lebten 63,8% der Patienten mit einem irAE und im Vergleich knapp ein Drittel dieses Wertes mit 21,6% der Patienten ohne ein irAE. Nach drei Jahren lag der Prozentwert für das Gesamtüberleben der Patienten mit einem irAE bei 56,2% und der Patienten ohne irAE bei 15,8%.

Mit einem p-Wert von <0,0001 konnten diese Werte als statistisch signifikant bewiesen werden. Das Gesamtüberleben war somit für das Patientenkollektiv besser im Falle eines irAE während der ICI-Therapie.

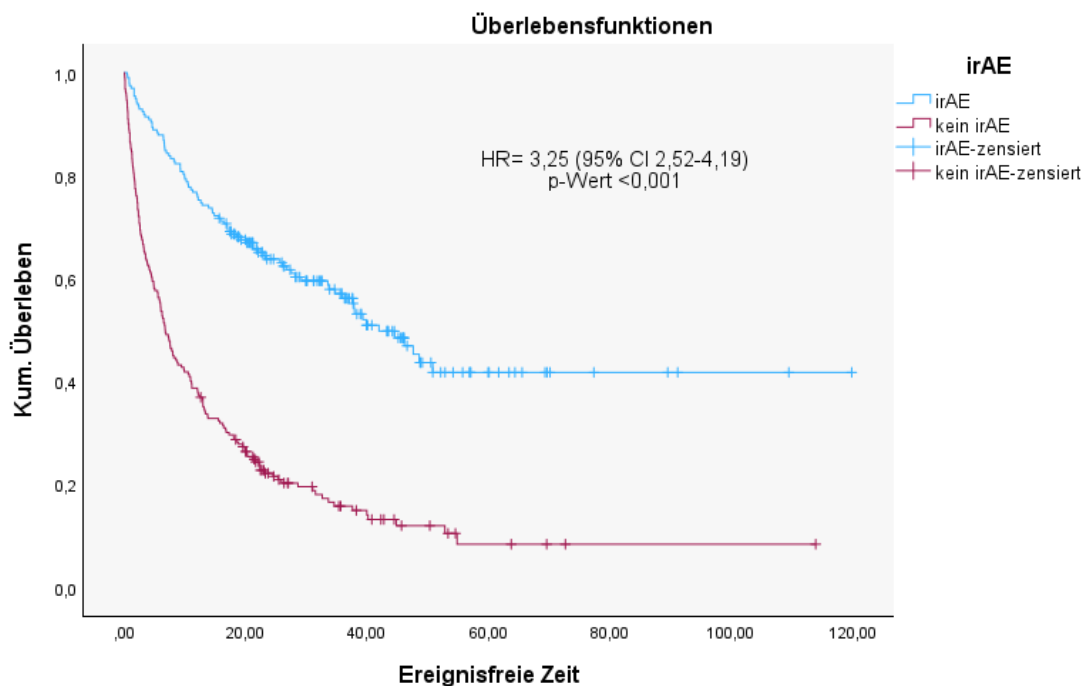


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE

8.2.3 Entität

Laut log-rank (Mantel-Cox) Test lagen die Überlebenskurven der einzelnen Entitäten statistisch signifikant auseinander (p -Wert $<0,01$). Dabei hatten MM Patienten das längste mediane Überleben mit 40,2 Monaten (95% CI 32,1-48,3). Der entsprechenden Medianwerte der anderen Entitäten lagen mit 13,0 Monaten (andere, 95% CI 8,6-17,3) und 8,8 Monaten (NSCLC, 96% CI 5,0-12,5) deutlich darunter. Dabei sollte vor allem der Unterschied in der Kurve der MM-Patienten zu der von NSCLC oder andere verglichen werden. Der Vergleich von andere und NSCLC sollte wegen der überschneidenden Kurven nicht getätigt werden.

Auch die Analyse des Gesamtüberlebens der einzelnen Entitäten getrennt nach dem Parameter irAE war statistisch signifikant mit einem p -Wert laut log-rank Test $<0,001$.

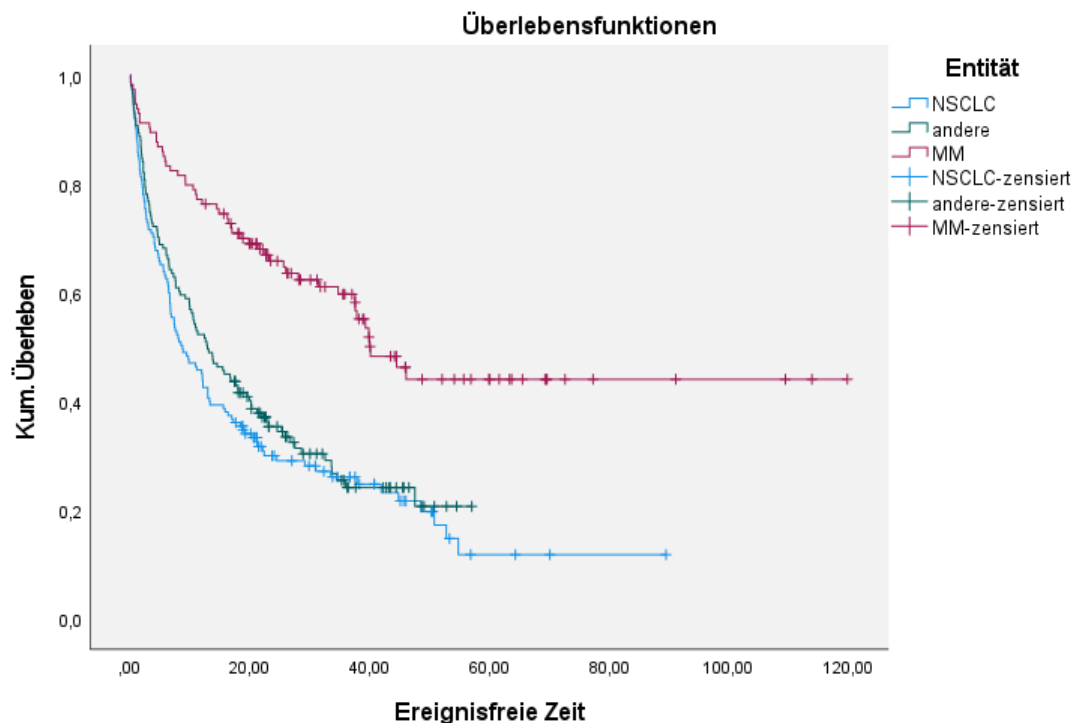


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Entität

8.2.3.1 NSCLC

198 (36,9%) der Patienten im Gesamtkollektiv wurden mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) diagnostiziert. 81 (40,9%) dieser Patienten hatten ein irAE- 24 von ihnen waren lost to follow-up und bei einem Patienten war das Todesdatum unbekannt. 117 (59,1%) der Patienten mit NSCLC hatten kein irAE- 17 von ihnen waren lost to follow-up und von einem Patienten war das Todesdatum unbekannt. Erneut wurden diejenigen Patienten aus der Analyse herausgenommen, die lost to follow-up waren oder von denen kein Überleben wegen fehlenden Todesdatums bestimmt werden konnte.

Trotz des kleinen Patientenkollektivs der Patienten mit NSCLC war zu erkennen, dass auch für sie das Vorkommen eines irAE ein Einflussfaktor für das Gesamtüberleben zu sein scheint.

Das mediane Überleben der NSCLC Patienten mit irAE lag bei 38,0 (95% CI 22,0-53,9) Monaten, bei den Patienten ohne irAE bei 5,8 (95% CI 3,6-8,0) Monaten- damit war es 6,5-fach kürzer als die Vergleichsgruppe. Das 1-Jahresüberleben der Patienten mit irAE lag bei 71,4% und bei 27,3% bei den Patienten ohne irAE. Diese Werte lagen nach zwei Jahren bei 59,8% (irAE) und 12,5% (ohne irAE).

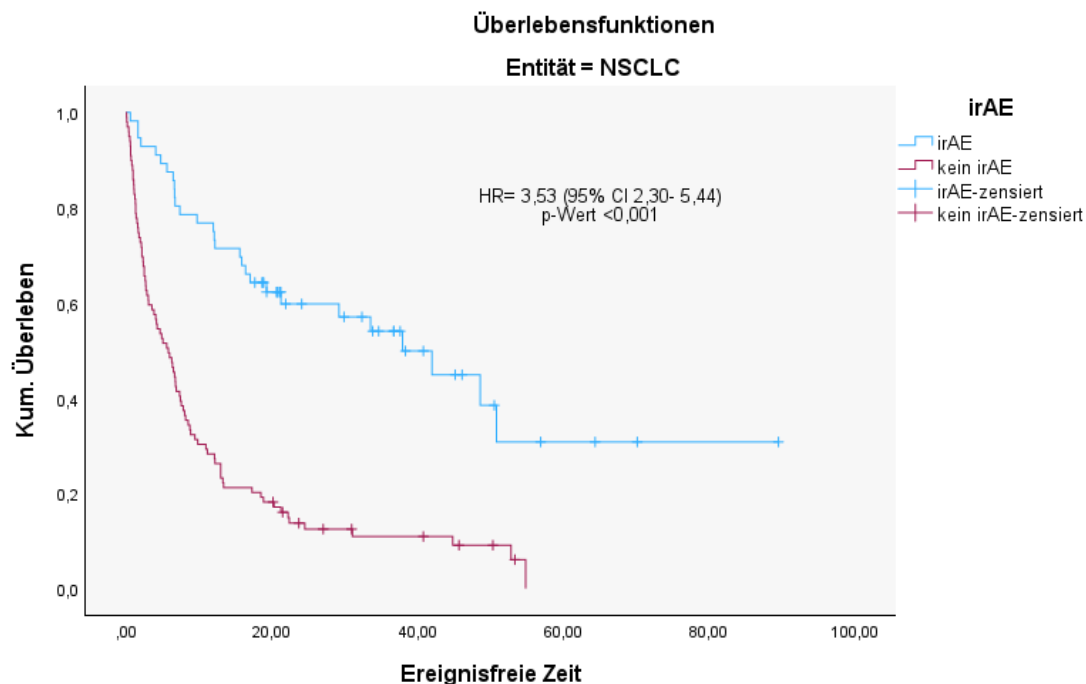


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei NSCLC

8.2.3.2 MM

147 (27,4%) der Patienten der Studie erhielten die Diagnose eines malignen Melanoms (MM) und bildeten ebenfalls ein kleines Patientenkollektiv. Zwei Drittel dieser Gruppe- 99 Patienten (67,3%) hatten ein irAE. 22 waren jedoch lost to follow-up und wurden aus der Analyse herausgenommen. Das andere Drittel des Kollektivs- 48 (32,7%) - hatten kein irAE. 10 waren lost to follow-up und wurden nicht mit ausgewertet.

Das mediane Überleben der Patienten, die kein irAE während ihrer ICI-Therapie erlebten, lag bei 21,5 (95% CI 13,5-29,5) Monaten und war damit 3,7 Mal länger als das der Vergleichsgruppe der NSCLC Patienten (medianes Überleben NSCLC ohne irAE= 5,8 Monate). Das mediane Überleben der Patienten mit irAE war nicht definiert, da zum Zeitpunkt der Auswertung über die Hälfte des Patientenkollektivs lebten.

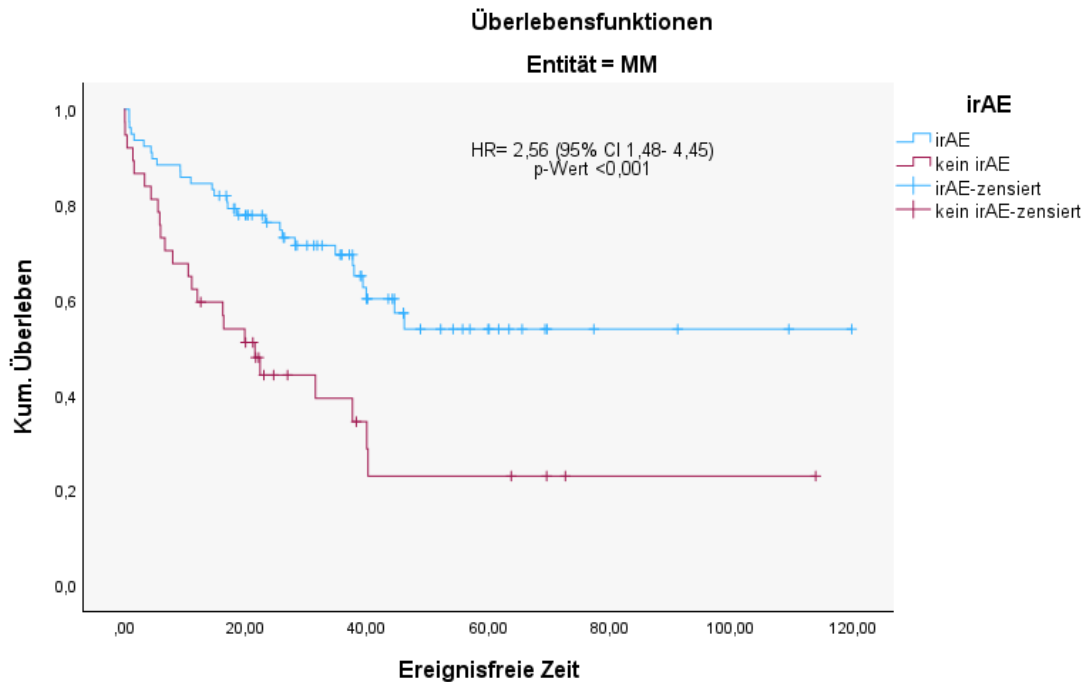


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei MM

8.2.3.3 Andere

Wie unter 8.1.1.2 beschrieben, wurden alle weiteren Entitäten neben NSCLC und MM unter „andere“ zusammengefasst. Sie bildeten eine Gruppe von 192 (35,8%) Patienten, die zur Hälfte aus Patienten mit irAE- 97 (52,1%) und zur anderen Hälfte aus Patienten ohne irAE- 95 (47,9%) bestand.

19 Patienten mit irAE (18 lost to follow-up, einmal unbekanntes Todesdatum) und 22 Patienten ohne irAE (lost to follow-up) wurden aus der Analyse herausgenommen.

Das mediane Überleben der Patienten mit irAE lag bei 27,5 (95% CI 13,5-41,5) Monaten, bei den Patienten ohne irAE bei 6,2 (95% CI 1,7-10,9) Monaten. Die Überlebenswerte der Patienten ohne entsprechendes irAE waren vergleichbar mit jenen Werten der NSCLC Patienten, die ebenfalls keine Nebenwirkung erlebten (5,8 Monate). Der Vergleich zu diesem Patientenkollektiv zeigte jedoch, dass das Vorkommen von irAEs zu einem längeren medianen Überleben von 37,9 Monaten bei NSCLS Patienten führte.

Nach einem Jahr lebten 65,4% der Patienten mit irAE und 35,6% der Patienten ohne irAE. Der gleiche Trend war auch nach drei Jahren zu erkennen: 38,3% mit adverse events und 9,4% ohne lebten.

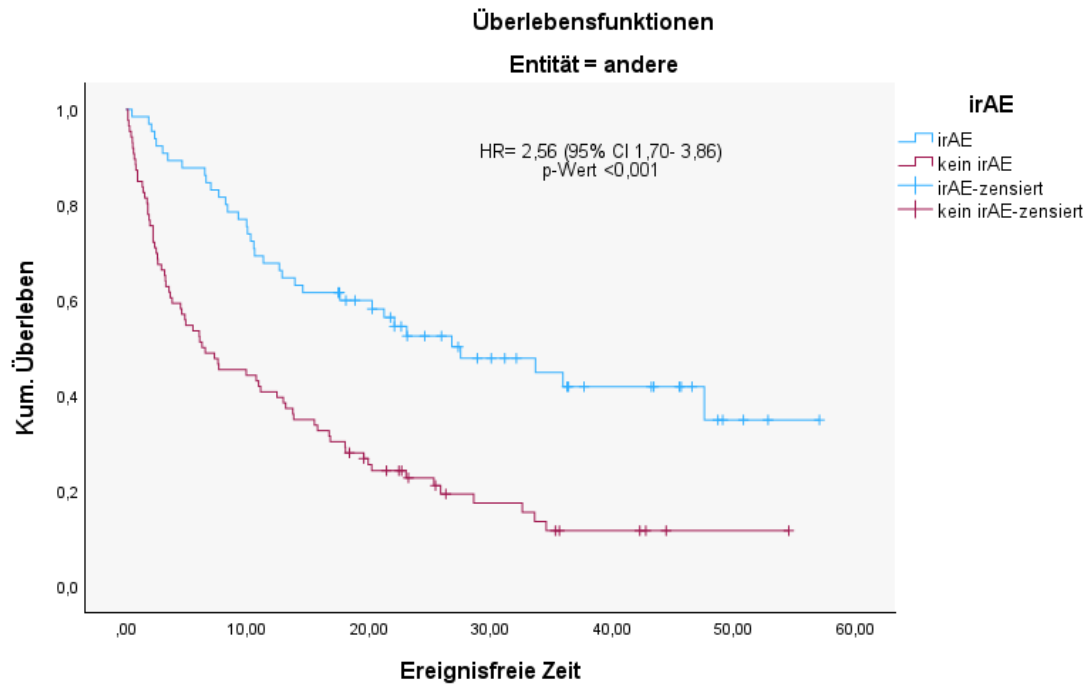


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei andere

8.2.4 Erste Applikation ICI

Wie unter 8.1.1.4 beschrieben, erfolgte eine Einteilung der Patienten nach dem Zeitpunkt der ersten ICI-Applikation in drei Gruppen, um sie miteinander vergleichbar zu machen. Die Einteilung wurde definiert als: erstmalige ICI in erster Therapielinie, erstmalige ICI in zweiter Therapielinie und erstmalige ICI nach der 2. Therapielinie (>2). Der Unterschied für das Gesamtüberleben innerhalb der drei Gruppen in Bezug auf das Vorkommen eines irAE ist mit einem p-Wert von <0,01 laut log-rank (Mantel-Cox) Test statistisch signifikant. Auch der Unterschied zwischen den drei Gruppen und damit in welcher Therapielinie die Applikation eines ICI erfolgte, zeigte sich als signifikant (p-Wert= 0,002). Dabei war aber zu erkennen, dass die Annahme der Proportionalität nicht erfüllt war, da sich die Linien der Graphen überschneiden. Die Aussagekraft des p-Wertes ist daher für den gesamten Beobachtungszeitraum zu hinterfragen.

Das längste mediane Überleben zeigten dabei die Patienten, die den ICI in erster Therapielinie erhielten (29,2 Monate, 95% CI 18,8-36,7). Falls die ICI-Therapie in zweiter oder einer größeren als der zweiten Therapielinie erfolgte, lag die mediane Überlebenszeit bei 11,0 Monaten (95% CI 7,6-14,3) bzw. 13,9 Monaten (95% CI 8,2-19,6).

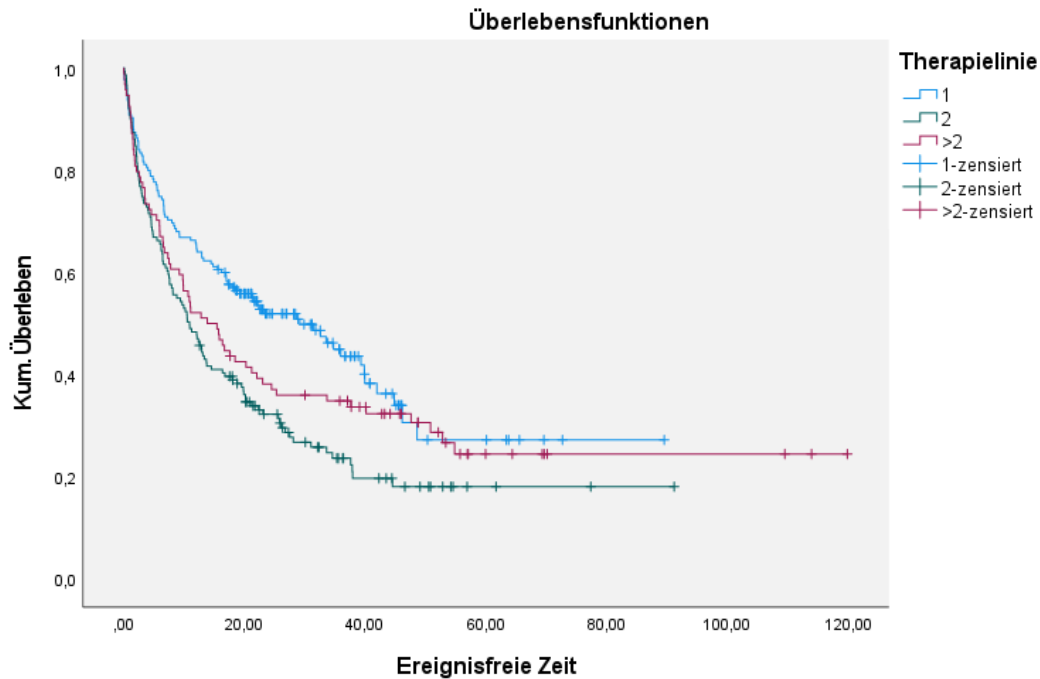


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Therapielinie der ersten ICI-Applikation

8.2.4.1 Erste Therapielinie

Bei 220 (41,0%) Patienten wurde ein ICI in erster Therapielinie verwendet. 125 (45,5%) Patienten hatten ein irAE- 30 Patienten wurden aus der Auswertung gestrichen (28 lost to follow-up, 2 Todesdatum unbekannt). 95 (54,5%) Patienten erfuhren kein irAE, 15 von ihnen waren lost to follow-up und wurden somit nicht mit analysiert.

Auch bei dieser Patientengruppe konnte erneut eine Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von dem Vorkommen von irAE erkannt werden. Das mediane Überleben der Patienten mit irAE war fünf Mal größer (42,0 Monate, 95% CI 34,0-50,0) als das mediane Überleben der Patienten ohne irAE (8,5 Monate, 95% CI 2,5-14,6). Auch das 1-Jahresüberleben spiegelte diesen Trend wider: Nach einem Jahr lebten 80% der Patienten mit irAE und wiederum 46,2% der Patienten, die kein irAE erfuhren. Das Überleben nach drei Jahren betrug 60,6% (irAE) und 26,2% (ohne irAE).

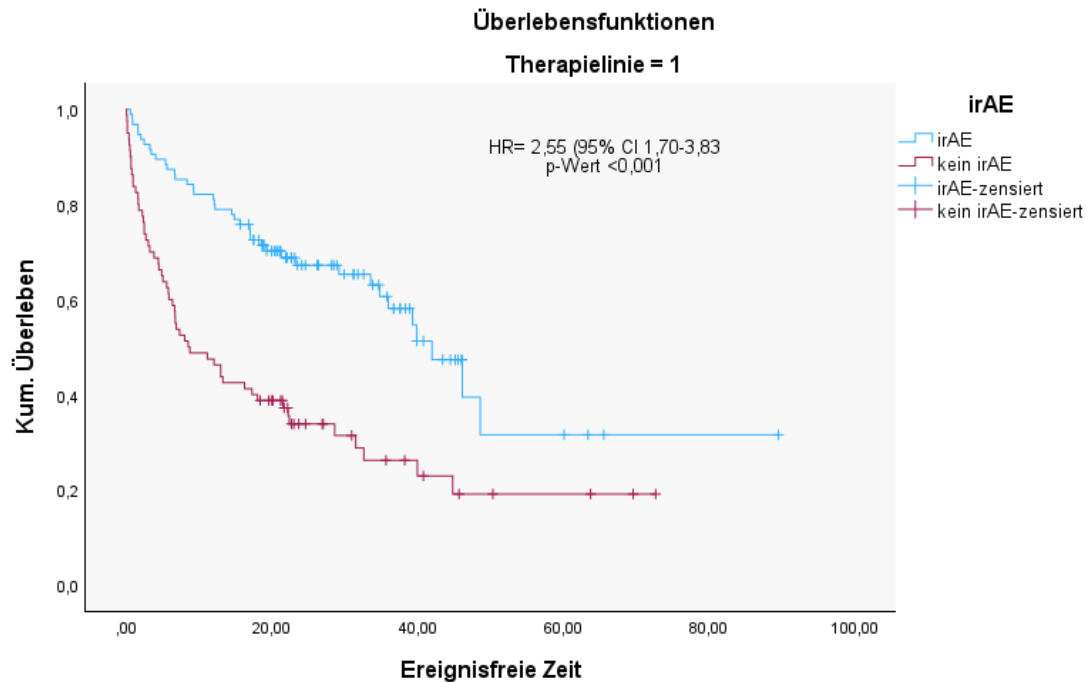


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei erster Therapielinie

8.2.4.2 Zweite Therapielinie

200 (37,2%) weitere Patienten erhielten ein ICI als zweite Therapielinie. Es ging also eine Therapie voraus, die nicht aus einem ICI bestand. Von den 200 Patienten hatten 84 (42,0%) Patienten ein irAE (23 davon lost to follow-up) und 116 (58,0%) kein irAE (25 davon lost to follow-up und ein Todesdatum unbekannt).

Erneut zeigte sich bei diesem kleinen Patientenkollektiv ein längeres medianes Überleben und ein höheres 1- und 3-Jahresüberleben bei den Patienten mit irAE. Das mediane Überleben lag bei 27,5 Monaten (95% CI 13,8-41,2) mit irAE und bei 6,3 (95% CI 3,6-9,0) Monaten ohne ein irAE. Allerdings war das mediane Überleben dieses Patientenkollektivs um ein Drittel kürzer als das mediane Überleben des Patientenkollektivs mit irAE, die ein ICI als Erstlinien Therapie erhielten.

Nach einem Jahr lebten 63,9% der Patienten, die ein irAE erfuhren und 35,3% ohne Nebenwirkungen durch die ICI-Therapie. Zwei weitere Jahre später lag das 3-Jahresüberleben bei 45,7% mit irAE und bei 9,0% ohne irAE. Der Unterschied vergrößerte sich somit vom Faktor 1,8 nach einem Jahr auf den Faktor 5,1 nach 3 Jahren zwischen den hier verglichenen Gruppen.

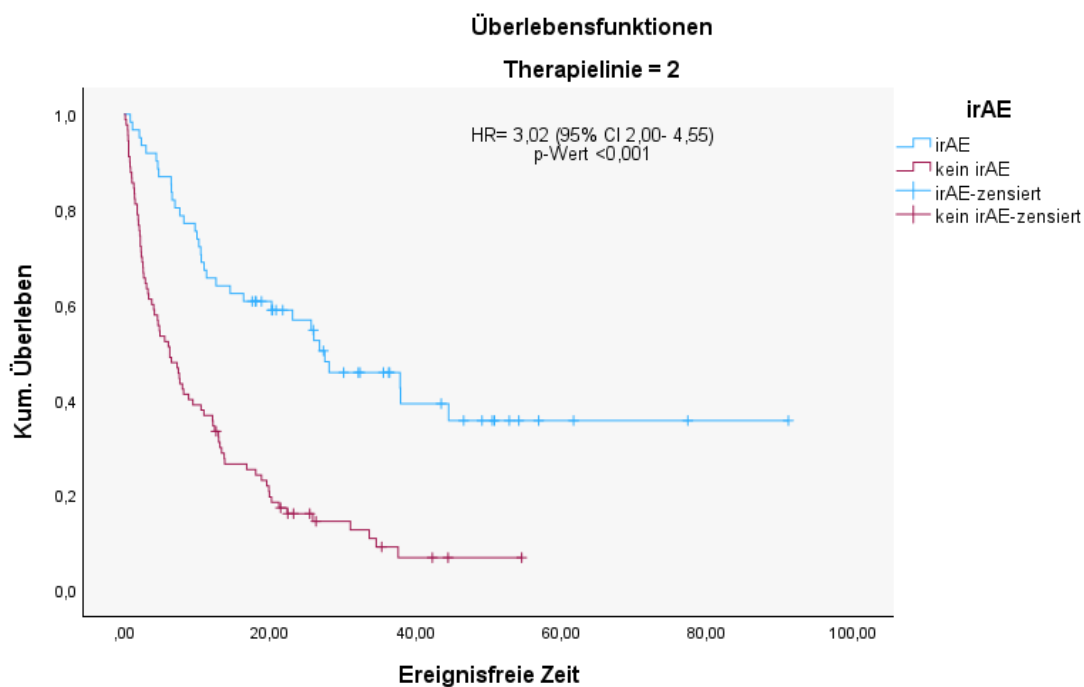


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei zweiter Therapielinie

8.2.4.3 >Zweite Therapielinie

Die kleinste Gruppe nach der Einteilung der Therapielinie fasste alle Patienten zusammen, die in der Therapielinie drei bis neun das erste Mal eine ICI-Therapie erhielten. Die Gruppe machte 117 (21,8%) Patienten aus.

54 (46,2%) Patienten hatten, während ihrer ICI-Therapie ein irAE, 12 von ihnen wurden aus der Analyse herausgenommen, da sie lost to follow-up waren. 63 (53,8%) hatten kein irAE und 11 waren lost to follow-up und wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Das mediane Überleben der Patienten ohne irAE betrug 6,0 (95% CI 3,0-9,0) Monate und war damit vergleichbar mit dem Wert der Patienten, die ein ICI als zweite Therapielinie erhielten. Es war erneut 30,2% kürzer als das mediane Überleben der Patienten mit irAE, die die ICI-Therapie bereits als Erstlinientherapie erhielten.

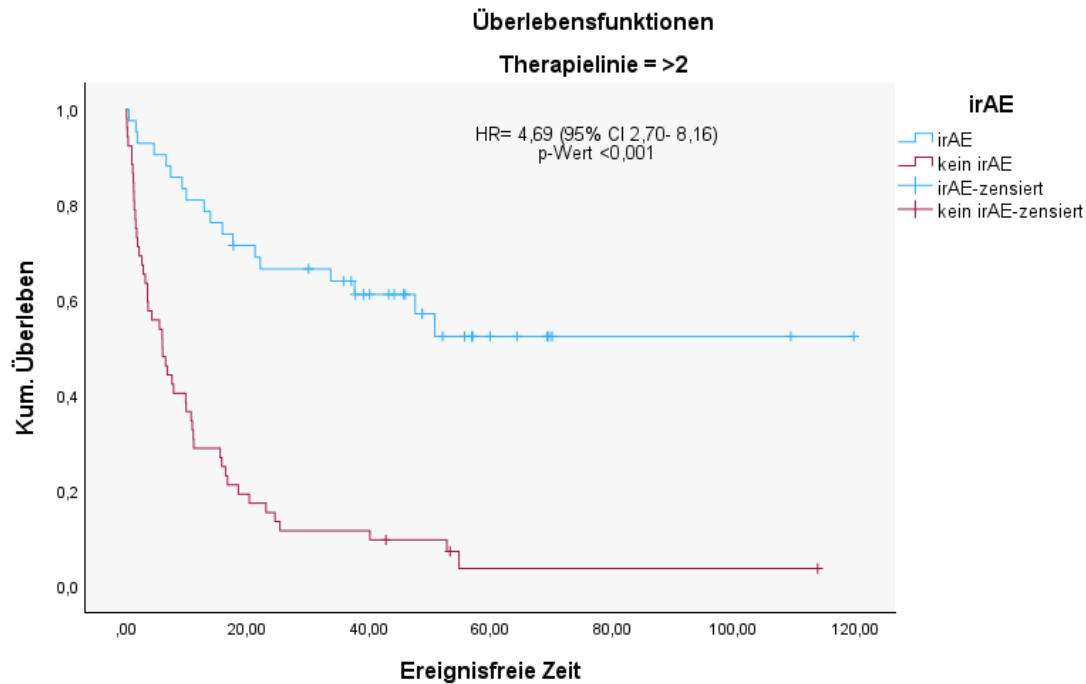


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: irAE bei Therapielinie >2

8.2.5 Wirkstoff bei erster ICI-Applikation

433 (80,6%) Patienten erhielten als erste ICI-Therapie einen PD-1 Inhibitor oder einen PD-L1 Inhibitor. 97 dieser Patienten wurden nicht mit analysiert, da sie als lost to follow-up eingestuft wurden oder das Todesdatum nicht bekannt war.

Die wesentlich kleinere Gruppe bildete der Rest der Patienten, die zusammengefasst wurden, um sie vergleichbar zu machen. Sie bestand aus insgesamt 104 Patienten, die einen CTLA4 Inhibitor (15), eine Kombination aus zwei ICIs (53) oder eine Kombination aus einem ICI und einer Chemotherapie bekamen (36). 19 Patienten von ihnen waren lost to follow-up und von einem Patienten war das Todesdatum unbekannt, sie wurden damit nicht mit ausgewertet.

Das mediane Überleben der Patienten, die eine andere Therapie als PD-1 oder PD-L1 Inhibitoren erhielten, war drei Mal länger als das der Patienten mit PD-1 und PD-L1 als erste ICI-Therapie- 13,3 (95% CI 10,2-16,3) Monate gegen 39,9 (95% CI 30,2-50,0) Monate.

Nach einem Jahr lebten 53,3% der Patienten mit PD-1 oder PD-L1 Therapie und 66,7% mit anderer Therapie als erste ICI-Therapie. Das Überleben sank für die erste Gruppe nach drei Jahren auf 30,1% und für die zweite Gruppe auf 56,8%.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen, die aufgrund des Wirkstoffs getrennt wurden, war statistisch signifikant mit einem p-Wert von $< 0,01$ nach log-rank Test. Dabei ist die Größe der zweiten Patientengruppe klein.

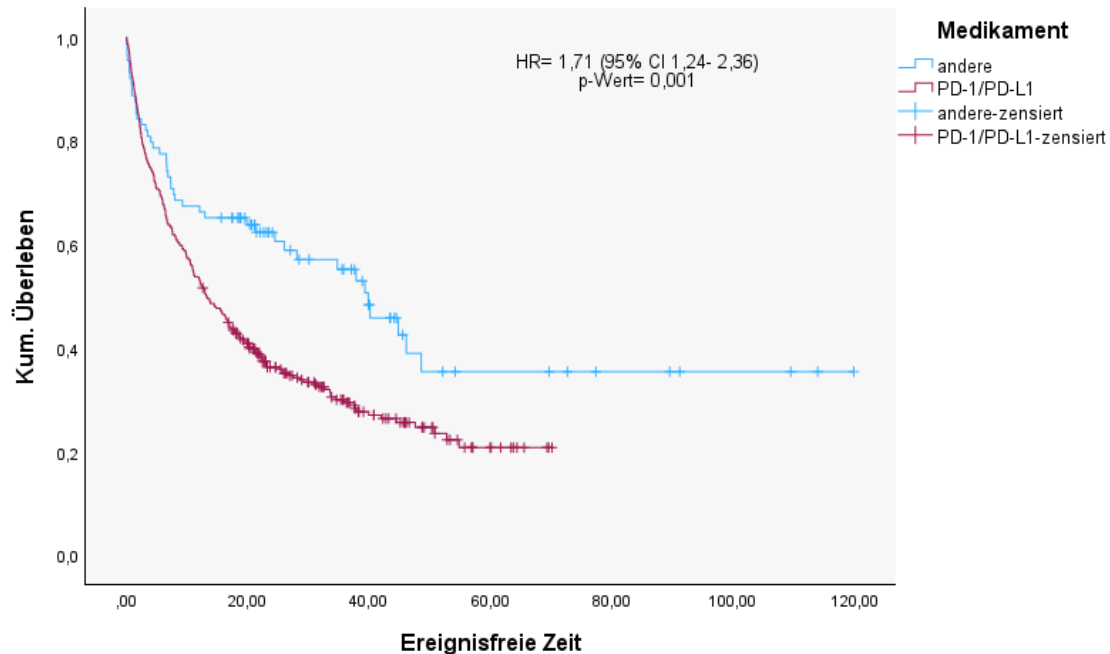


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Medikament

Die Gruppe der PD-1/PD-L1 besteht aus 160 Patienten, die die ICI-Therapie in erster Therapielinie, 174 Patienten in zweiter Therapielinie und 99 Patienten, die den PD-1/PD-L1 Inhibitor in einer Therapielinie >2 erhielten. Das andere Patientenkollektiv wiederum bestand aus 60 Patienten, die ihre Therapie in der ersten, 26 Patienten in der zweiten und 18 Patienten die die Therapie einer Therapielinie >2 erhielten. Somit lässt sich der Unterschied im Überleben durch den hohen Anteil an Therapien in der 2.- und $>$ Linien im Vergleich zu der Gruppe mit anderen Therapien erklären.

8.2.6 Alter bei erster ICI Applikation

Die Einteilung des Gesamtkollektivs erfolgte wie unter 8.1.1 erläutert anhand des Alters bei erster ICI-Applikation. Um die Gruppen etwa gleich groß zu gestalten und damit vergleichbar zu machen, trennte die Einteilung das Kollektiv in Patienten, die zum definierten Zeitpunkt <65 Jahre alt waren und in Patienten, die >65 Jahre alt waren. Das kumulative Überleben der beiden Altersgruppen lag statistisch nicht signifikant auseinander (p-Wert laut log-rank Test 0,526). Das mediane Überleben der unter 65-Jährigen betrug 17,6 Monate (95% CI 11,2-24,1) und das der älteren Gruppe lag bei 15,6 (95% CI 11,2-20,0).

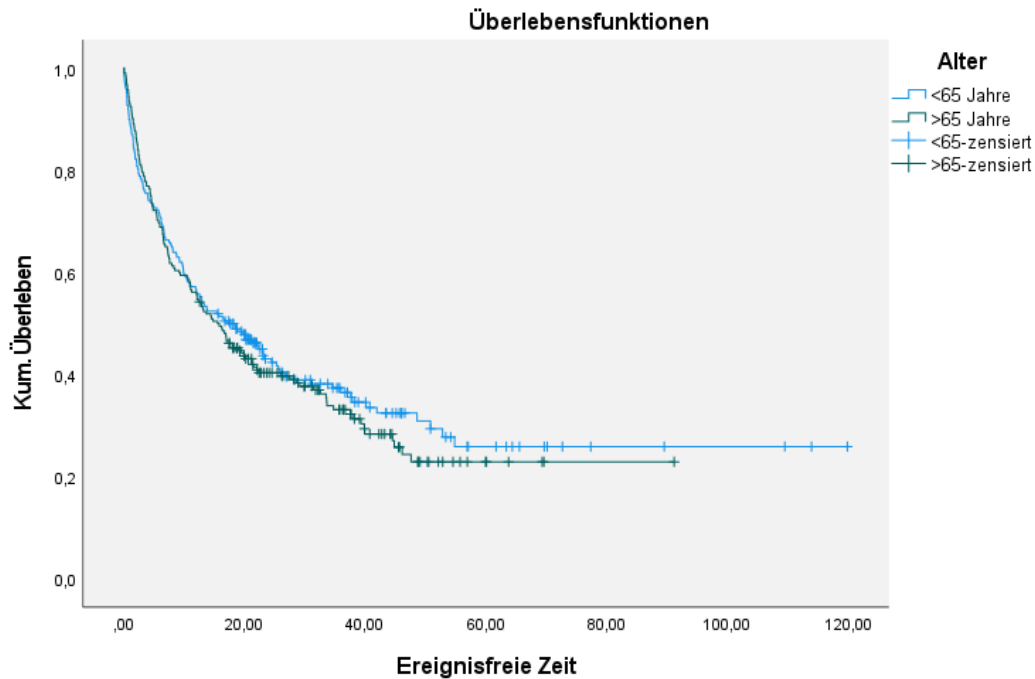


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Alter bei erster ICI Applikation

8.2.6.1 <65 Jahre bei erster ICI Applikation

259 (48,2%) Patienten waren bei ihrer ersten Therapie mit ICIs <65 Jahre alt. Erneut erfolgte die Einteilung dieser Patientengruppe in Patienten mit und ohne irAE. Auch hier zeigte sich der eindeutige Trend, dass die Patienten mit Nebenwirkungen während der ICI-Therapie ein längeres Gesamtüberleben zeigten. Der Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert laut log-rank Test <0,001).

128 (49,4%) Patienten dieser Altersgruppe erfuhren während ihrer Therapie ein irAE- 28 Patienten waren lost to follow-up und 1 Todesdatum war unbekannt- sie wurden aus der Analyse genommen. Die weiteren 50,6% der Altersgruppe (131 Patienten) hatten während der Therapie kein irAE- 22 wurden auf Grund des Status als lost to follow-up nicht mit ausgewertet.

Das mediane Überleben war für die Patienten mit irAE 7,5-Mal länger als für die Patienten ohne irAE. Im Vergleich: 6,4 (95% CI 4,3-8,5) Monate betrug das mediane Überleben ohne das Vorkommen von irAEs und 48,6 Monate im Falle eines irAEs. Die gleiche Tendenz war nach einem Jahr und nach drei Jahren zu erkennen. Nach einem Jahr lebten 75,8% der Patienten mit irAE und 37,6% ohne irAE. Diese Überlebenszahlen reduzierten sich nach drei Jahren zu 61,0% mit irAE und 15,7% ohne irAE.

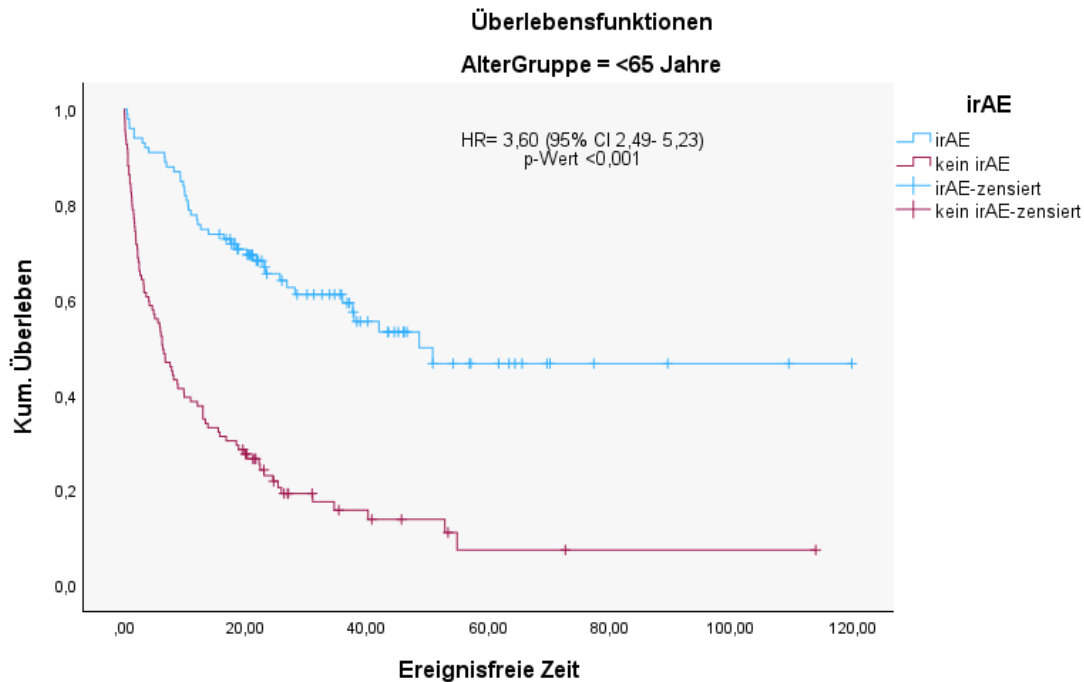


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Alter <65 Jahre bei erster ICI-Applikation

8.2.6.2 >65 Jahre bei erster ICI-Applikation

Circa die andere Hälfte des gesamten Patientenkollektivs (278 Patienten, 51,8%) waren bei ihrer ersten Therapie mit ICIs 65 Jahre oder älter. 135 (48,6%) Patienten erlebten ein irAE, 35 von ihnen waren lost to follow-up und von einem Patienten war das Todesdatum unbekannt- diese Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen. 143 (51,4%) Patienten hatten kein irAE, 29 waren lost to follow-up und ein Todesdatum war unbekannt. Auch diese Patienten wurden für die Auswertung nicht beachtet.

Das mediane Überleben war in dieser Altersgruppe für die Patienten ohne irAE ähnlich zu dem in der Altersgruppe der unter 65-Jährigen. Es lag bei 7,3 (95% CI 4,6-10,1) Monaten (vergleiche zu <65: 6,4 Monate). Der Unterschied zu den Patienten mit irAE war statistisch signifikant (p-Wert <0,0001 laut log-rank Test). Das mediane Überleben betrug 39,3 (95% CI 29,4-49,2) Monate und lag damit knapp 10 Monate unter dem medianen Überleben der Patienten, die jünger als 65 Jahre waren (vergleiche: 48,6 Monate).

Das 1-Jahresüberleben lag bei den Patienten mit irAE bei 74,7% und ohne irAE bei 38,1%, beides vergleichbar mit der jüngeren Patientengruppe. Nach drei Jahren lagen diese Zahlen bei 52,9% mit irAE und 16,1% ohne irAE.

Ergebnisse

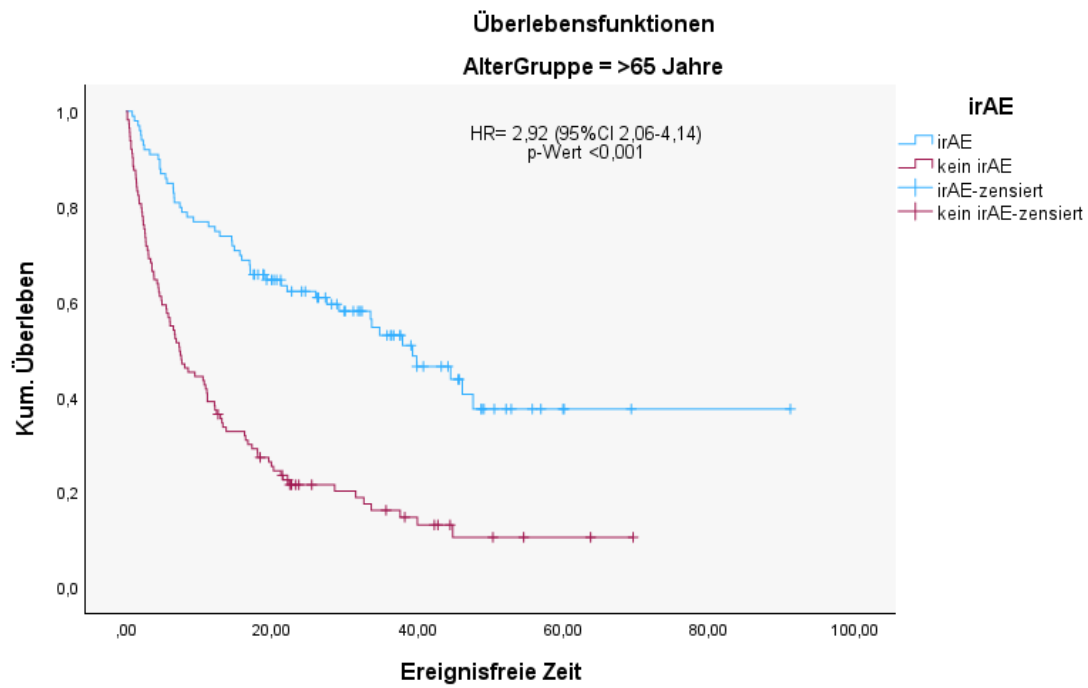


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Alter >65 Jahre bei erster ICI-Applikation

8.3 Progressionsfreies Überleben

Ein weiterer klinischer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Es ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Start der ersten ICI-Therapie bis zum Datum des Progresses der Krankheit oder bis zum Todesdatum des Patienten.

Bei einem der verstorbenen Patienten war das Todesdatum unbekannt, es konnte somit kein progressionsfreies Überleben definiert werden. Für diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt des Datencuts der Studie am 01.05.2021 lebend waren und keinen Progress hatten, war das progressionsfreie Überleben als Zeitspanne zwischen dem Start der ersten ICI-Therapie und dem letzten Datum des Kontakts definiert. Falls das Datum des letzten Kontakts vor dem 01.01.2021 lag, wurde der Patient als lost to follow-up eingestuft und aus der Analyse herausgenommen. 25 der Patienten mit irAE und 17 der Patienten ohne irAE wurden aus diesem Grund aus der Analyse des progressionsfreien Überlebens ausgeschlossen.

Das mediane progressionsfreie Überleben der 494 analysierten Patienten lag bei 7,4 Monaten (95% CI 5,6-9,2). Nach einem Jahr waren 42,7% ohne Progress und lebend, das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren lag bei 32,7%.

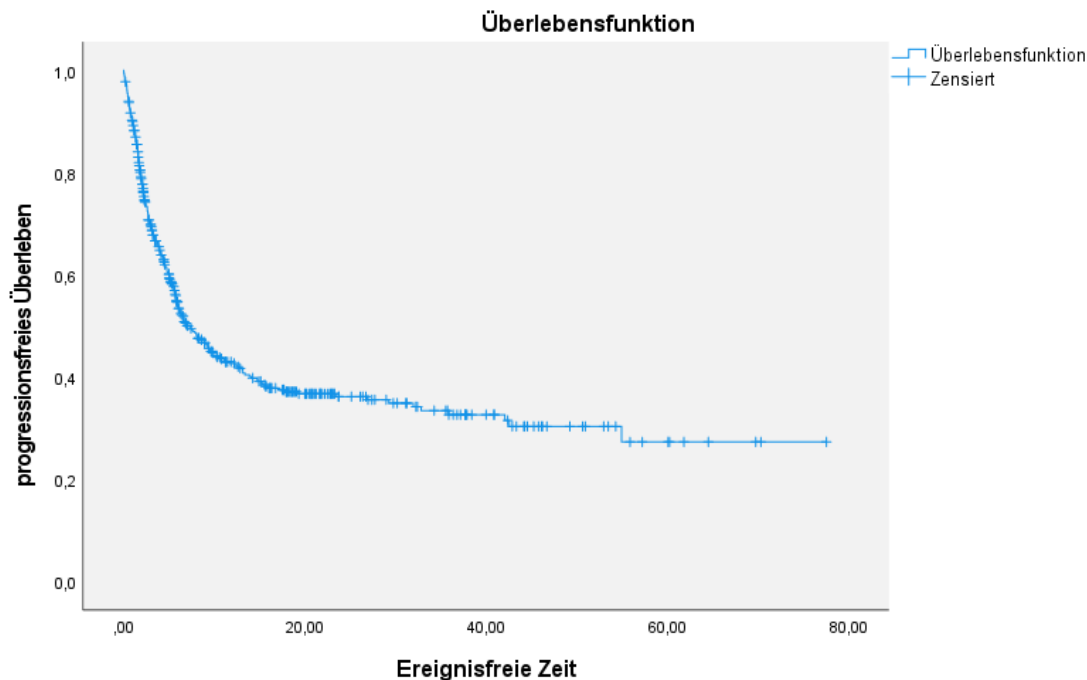


Abbildung 22: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs

8.3.1 Geschlecht

342 (63,7%) des Patientenkollektivs waren männlich, 29 waren lost to follow-up und ein Patient hatte ein unbekanntes Todesdatum- diese Patienten wurden aus der Analyse

genommen. Die weiteren 195 (36,3%) Patienten waren weiblich und davon wurden 13 Patienten nicht in die Auswertung aufgenommen, da sie lost to follow-up waren.

Ähnlich wie beim Gesamtüberleben scheint das Geschlecht auch keinen Einfluss auf das mediane progressionsfreie Überleben zu haben. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,457$). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei den männlichen Patienten bei 6,7 (95% CI 5,0-8,4) Monaten und bei den weiblichen Patienten bei 8,6 (95% CI 4,1-13,1) Monaten.

Nach einem Jahr waren 40,6% der Männer und rund 43,3% der Frauen ohne Progress und lebend. Des Weiteren waren 30,4% der männlichen Patienten und 35,7% der weiblichen Patienten nach drei Jahren ohne Progress und lebten.

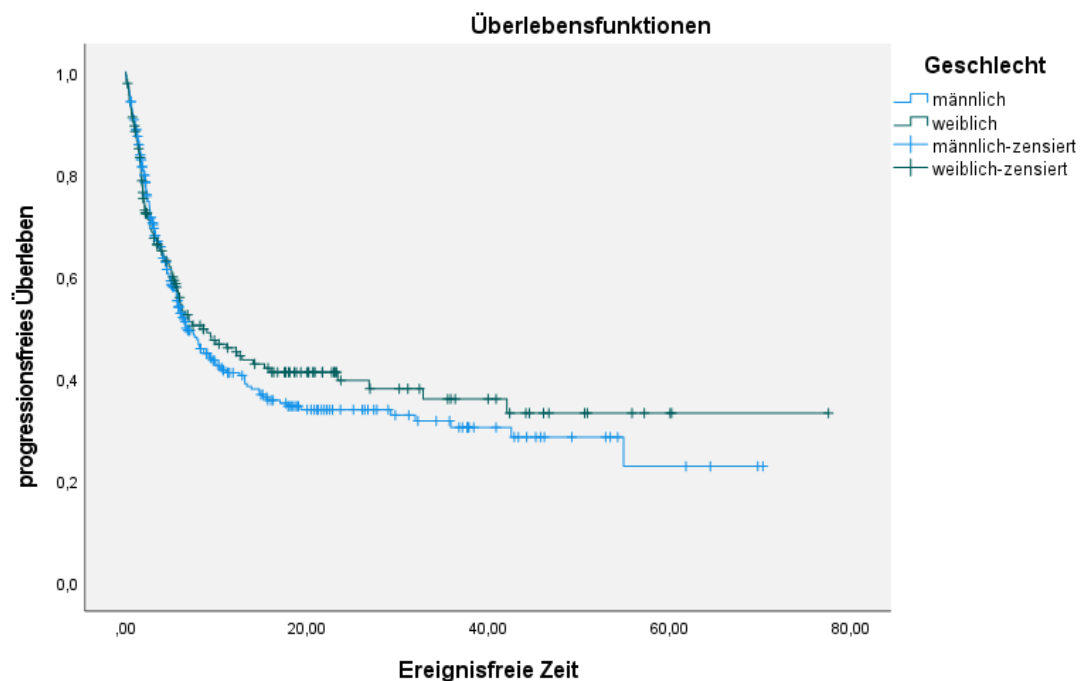


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Geschlecht

8.3.2 irAE

263 (49,0%) Patienten hatten ein irAE, 26 von ihnen wurden auf Grund der Einstufung als lost to follow-up ausgeschlossen und ein weiterer Patient, weil von ihm kein Todesdatum verfügbar war. 274 (51,0%) Patienten hatten kein irAE, 17 dieser Patienten waren lost to follow-up.

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit irAE lag bei 37,9 Monaten und ist damit knapp 10-mal länger als das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten ohne irAE. Dieses betrug 3,8 (95% CI 3,0-4,7) Monate.

Das 1-Jahresüberleben wies ebenfalls Unterschiede auf in Bezug auf das Vorkommen von irAE auf. Nach einem Jahr lag das progressionsfreie Überleben bei 62,2% mit irAE und 23,9% ohne irAE. Nach drei Jahren sank das progressionsfreie Überleben bei den Patienten mit irAE zwar stärker um knapp 10% auf 51,8%, es lag aber noch höher als bei den Patienten ohne irAE mit 14,6%. Laut des log-rank Tests waren die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

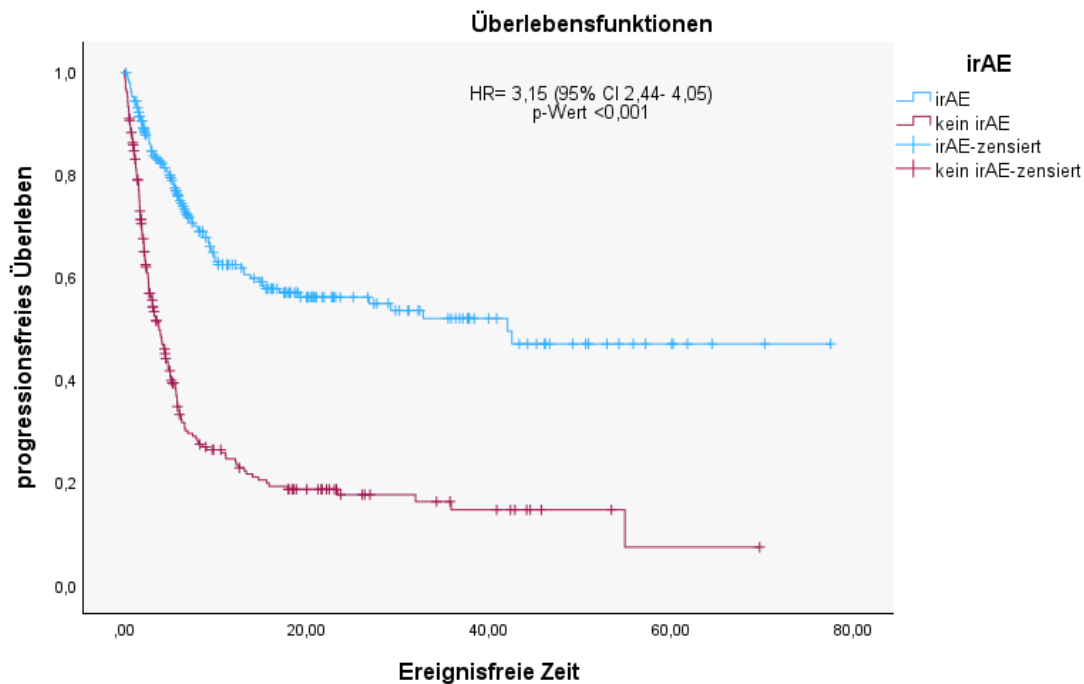


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE

8.3.3 Entität

Laut log-rank Test (Mantel-Cox) liegen die Kaplan-Meier Kurven der drei definierten Entitäten statistisch signifikant auseinander. Der p-Wert betrug $< 0,001$. Das progressionsfreie Überleben ist bei den Patienten mit der Diagnose MM in dieser Auswertung das Beste, ähnlich zu den Ergebnissen des Gesamtüberlebens. Das mediane progressionsfreie Überleben ist dabei nicht definiert. Die Gruppen NSCLC und „andere“ haben einen ähnlichen PFS-Wert: NSCLC 5,7 (95% CI 4,7-6,7) und „andere“ 6,0 (96% CI 4,0-8,1). Ähnlich zu der Analyse des OS war hier auch ein Vergleich zwischen MM und andere bzw. NSCLC möglich, der Vergleich von andere und NSCLC untereinander war durch das Überschneiden der Graphen aber nicht möglich.

Im Vergleich der Entitäten in Bezug auf das Vorkommen von irAEs zeigte sich mit einem p-Wert laut log-rank Test (Mantel-Cox) von 0,007 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied.

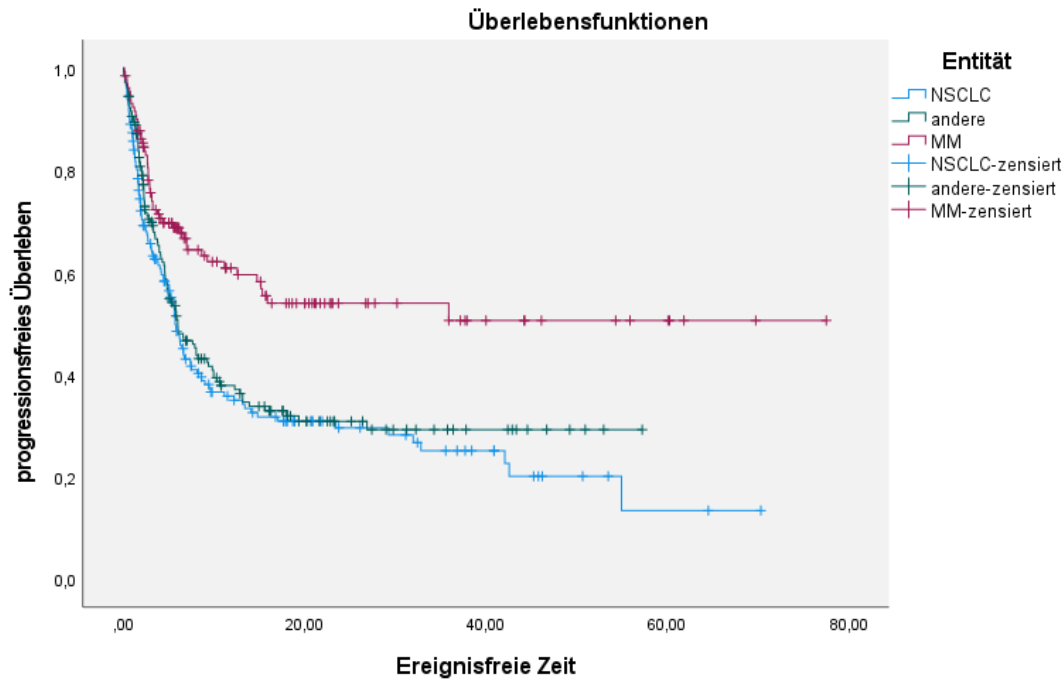


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Entität

8.3.3.1 NSCLC

198 Patienten hatten ein NSCLC. 81 (41,0%) von ihnen erlebten während ihrer ICI-Therapie ein irAE, wiederum neun dieser Patienten waren lost to follow-up und ein Todesdatum war unbekannt. 117 (59,0%) hatten kein irAE, sechs waren lost to follow-up. Wieder wurden die Patienten, die lost to follow-up waren und deren Todesdatum unbekannt war, aus der Analyse herausgenommen.

Das mediane progressionsfreie Überleben ist bei den Patienten mit irAE erneut länger als bei jenen Patienten ohne. Mit irAE lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 37,9 (95% CI 21,4-32,8) Monaten und ohne bei 3,1 (95% CI 1,7-4,4) Monaten.

Ein Jahr nach Beginn der ICI-Therapie waren 65,6% der Patienten ohne Progress und lebend, die ein irAE erlebten- diese Zahl lag bei den Patienten ohne irAE bei 15,6%.

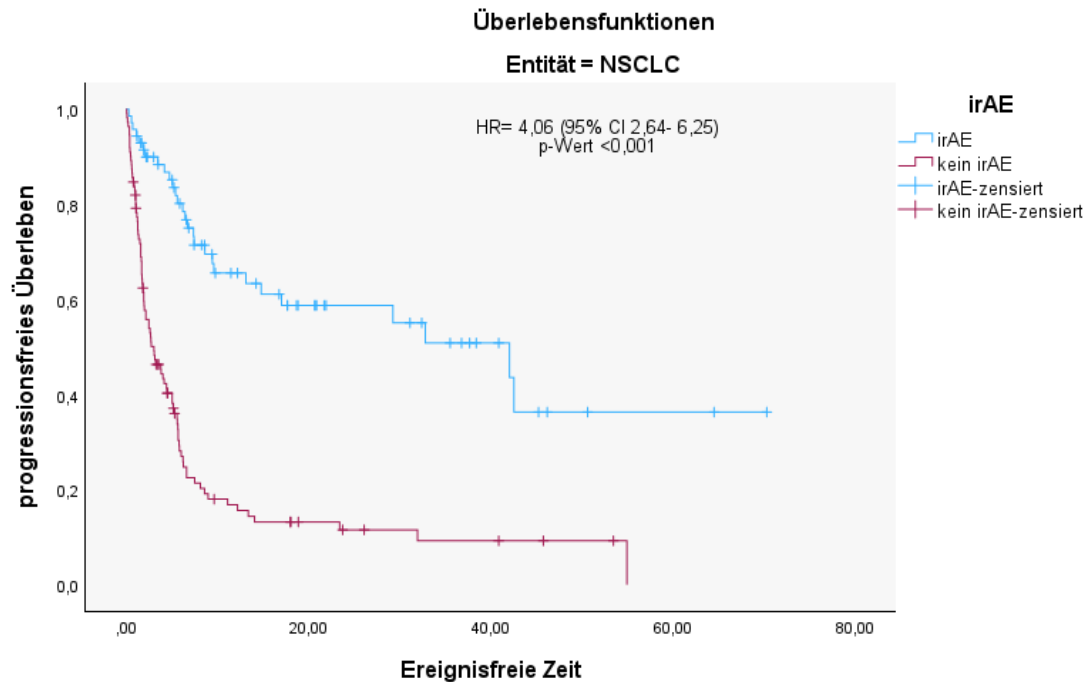


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei NSCLC

8.3.3.2 MM

147 (27,4%) Patienten erhielten als Diagnose ein MM. In diesem kleinen Patientenkollektiv erlebten 99 (67,3%) Patienten kein irAE (10 waren lost to follow-up und wurden nicht mit ausgewertet) und 48 (32,7%) Patienten hatten ein irAE. Von diesen 48 waren sechs Patienten lost to follow-up und konnten somit nicht mit ausgewertet werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten ohne irAE lag bei 11,2 Monaten (95% CI 3,5-18,9) und damit deutlich über dem der Patienten mit Diagnose NSCLC ohne irAE. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit irAE wurde noch nicht erreicht.

Nach 12 Monaten hatten 67,3% der Patienten mit irAE keinen Progress, noch waren sie verstorben. Von den Patienten, die kein irAE hatten, waren nach einem Jahr 44,5% am Leben und hatten keinen Progress. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist kleiner als bei den Patienten mit Diagnose NSCLC. Diese hatten einen vergleichbaren Wert für die Patienten mit irAE nach einem Jahr (65,6%), lagen aber mit 15,6% unter dem Wert der MM-Patienten ohne irAE nach einem Jahr.

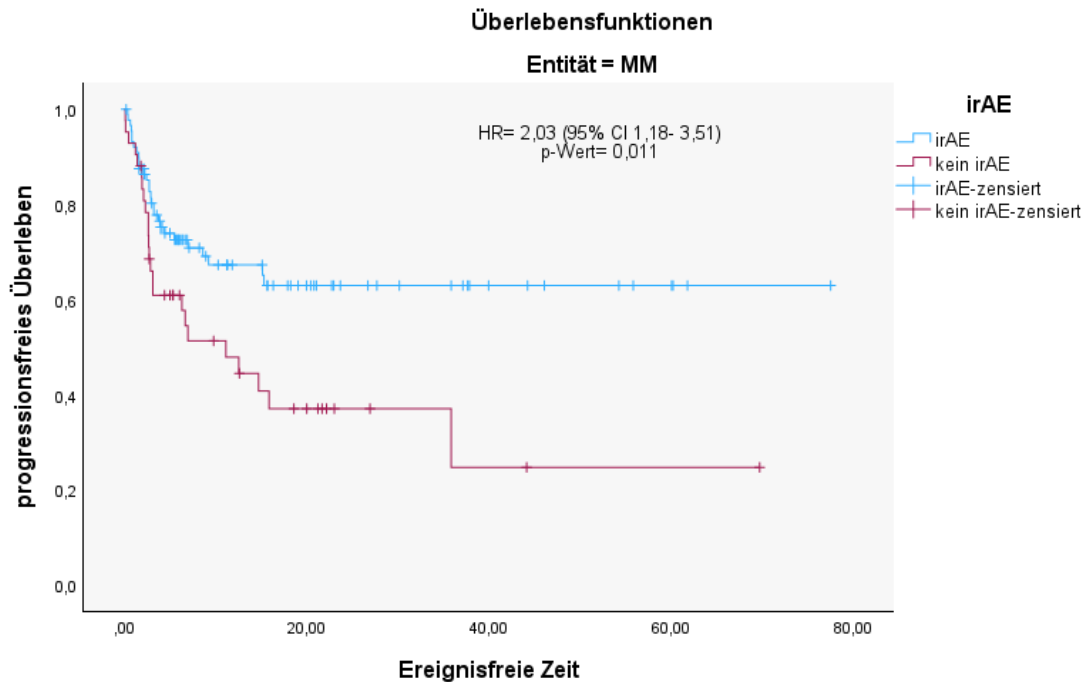


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei MM

8.3.3.3 Andere

Die übrigen 192 (35,8%) Patienten ohne die Diagnose NSCLC und MM wurden für diese Analyse erneut unter „andere“ zusammengefasst.

97 (50,5%) der Patienten dieser Gruppe erfuhren ein irAE während ihrer Therapie mit einem ICI. Sechs wurden aus der Analyse herausgenommen, da sie lost to follow-up waren. 95 (49,5%) erlebten kein irAE und fünf von ihnen wurden ebenfalls nicht mit ausgewertet, weil sie den Status lost to follow-up erhielten.

Vergleichbar zu der Gruppe der Patienten mit NSCLC liegt das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten ohne irAE bei 4,0 Monaten (95% CI 3,1-4,9, vergleiche NSCLC 3,1 Monate). Im Gegensatz dazu ist das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit irAE zwar in diesem Kollektiv 4,9-fach länger mit 19,4 (95% CI 0,8-38,0) Monaten, ist damit aber ein Drittel kleiner als bei den Patienten mit NSCLC (vergleiche 37,9 Monate).

Nach einem Jahr wiesen 51,2% der Patienten mit irAE und 19,2% der Patienten keinen Progress auf und waren am Leben. Der Wert der Patienten ohne irAE ist vergleichbar mit dem der Patienten ohne irAE mit Diagnose NSCLC (15,6%). Hingegen ist der Wert der Patienten mit irAE geringer als der Wert der Patienten mit NSCLC (65,6%) und MM (67,3%). Nach drei Jahren liegen der Werte der „anderen“ Patienten bei 41,7% für Patienten mit irAE und 15,0% ohne irAE.

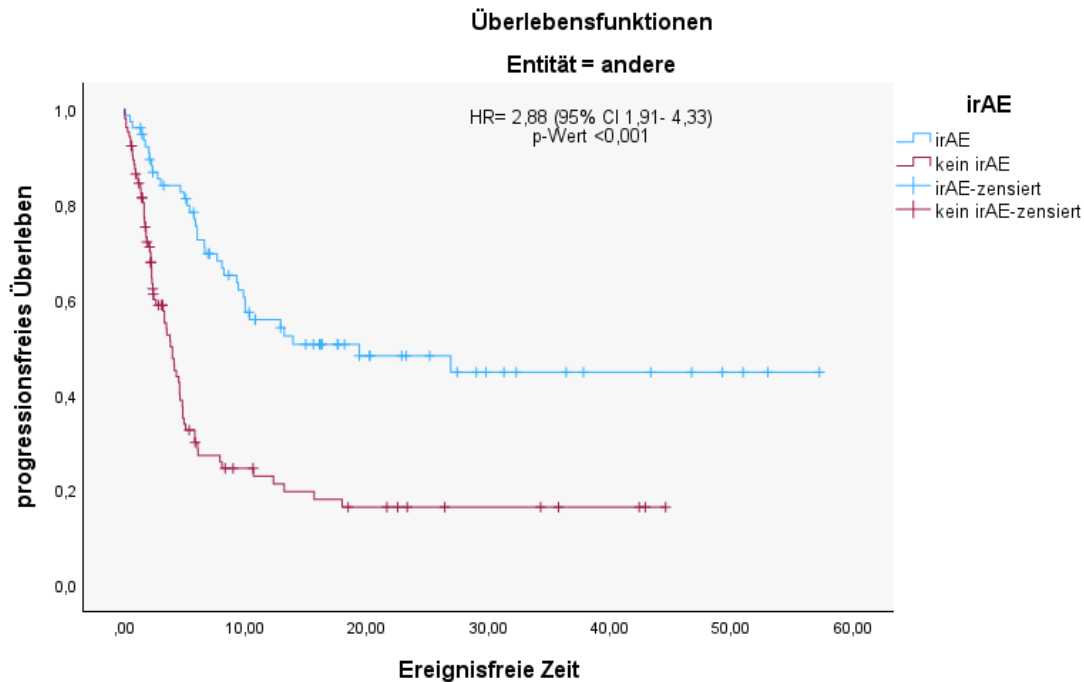


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei „andere“

8.3.4 Erste ICI-Applikation

Wie auch bei der Analyse des Gesamtüberlebens unter 8.2.4 erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen, um sie miteinander vergleichbar zu machen. Die Einteilung ist: ICI in erster Therapielinie, ICI in zweiter Therapielinie und ICI nach >2 Vortherapien. Der Unterschied zwischen den Kaplan-Meier Kurven der drei Therapielinien war mit einem p-Wert von 0,004 statistisch signifikant. Dabei hatten diejenigen Patienten, die ICI als Ersttherapie erhielten, das längste progressionsfreie Überleben in dieser Analyse (15,2 Monaten, 95% CI 5,1-25,3). Im Gegensatz dazu zeigten die anderen beiden Gruppen einen ähnlichen Wert von 5,8 (95% CI 4,5-70) und 5,4 (95% CI 1,2-9,6).

Die Auswertung innerhalb der definierten Gruppen zeigte in Bezug auf das Vorkommen von irAEs ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied (log-rank Test <0,001).

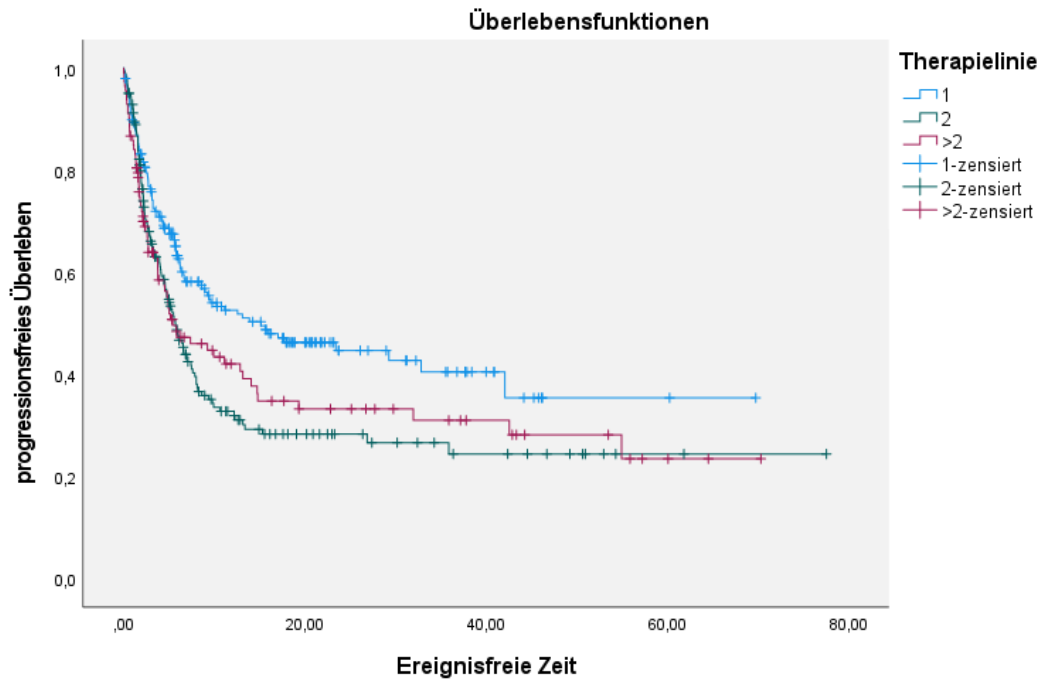


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Therapielinie

8.3.4.1 First line ICI

220 (41,0%) Patienten erhielten eine ICI-Therapie als erste Therapielinie. 125 (56,8%) von ihnen zeigten im Verlauf ihrer Therapien ein irAE (12 waren lost to follow-up und von einem Patienten war das Todesdatum unbekannt, sie wurden aus der Analyse herausgenommen) und 95 (43,2%) wiesen kein irAE auf (neun waren lost to follow-up und wurden nicht analysiert).

Die Einteilung der Patienten nach dem Vorkommen/ nicht-Vorkommen von irAE zeigt in dieser Analyse dem log-rank Test eine statistische Signifikanz auf. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit irAE ist mit 37,9 Monaten (95% CI 23,6-62,8) 7,1-fach so lang wie das progressionsfreie Überleben der Patienten ohne irAE (5,8 Monate, 95% CI 4,1-7,5).

Ein Jahr nach Beginn der ICI-Therapie waren 66,9% der Patienten mit irAE ohne Progress und nicht verstorben und im Vergleich 35,5% der Patienten ohne irAE progressionsfrei und lebend. Die Entwicklung entspricht auch dem progressionsfreien Überleben nach 3 Jahren. Auch nach diesem Zeitraum ist das progressionsfreie Überleben der Patienten mit irAE (53,4%) circa doppelt so lang wie dasjenige der Patienten ohne entsprechendes irAE (25,0%).

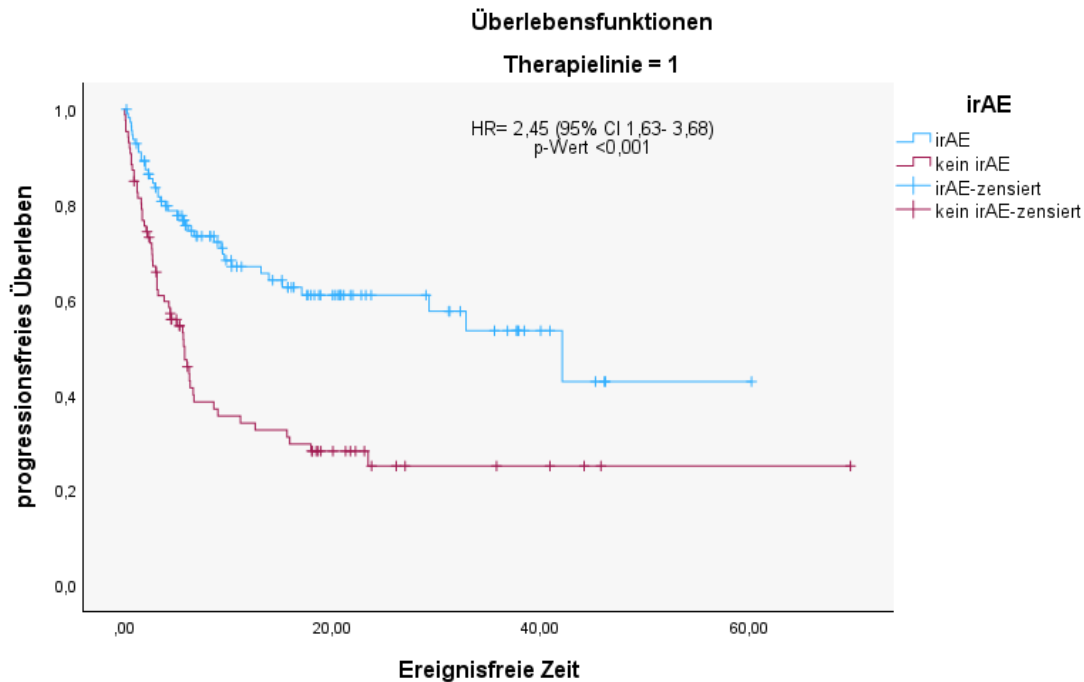


Abbildung 30: 8.3.4.2 Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei erster Therapielinie

8.3.4.2 Second line ICI

200 (37,2%) Patienten wiesen eine Therapie auf, die vor der ersten ICI-Therapie erfolgte. Sie bekamen die ICI-Therapie folglich als zweite Therapielinie.

84 (42,0%) - Patienten unter ihnen hatten ein irAE- neun waren dabei lost to follow-up- und 116 (58,0%) hatten kein irAE- acht von ihnen waren lost to follow-up. Erneut wurden die Patienten, die als lost to follow-up eingestuft wurden, nicht mit in die Analyse aufgenommen.

Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zum medianen progressionsfreien Überleben der Patienten, die in erster Therapielinie eine ICI erhielten. Obgleich das mediane progressionsfreie Überleben beim Vorkommen eines irAE länger ist als beim Ausbleiben eines solchen irAE- vergleiche 15,4 Monate gegen 3,5 Monate-, zeigt sich ein großer Unterschied zum medianen progressionsfreien Überleben der Patienten, die eine ICI als Erstlinientherapie erhielten. Diese Patienten hatten bei dem Vorkommen eines irAE einen Wert von 37,9 Monaten- 2,7-fach länger.

Ein Jahr nach Beginn der ICI-Therapie wiesen 51,0 % der Patienten mit irAE und 17,6% der Patienten ohne irAE, die eine ICI als Zweitlinientherapie erhielten, keinen Progress auf und lebten. Nach drei Jahren lagen diese Werte bei 45,0% (mit irAE) und 8,6% (ohne irAE). Damit lag das progressionsfreie Überleben für beide Zeiträume unter dem der Patienten, die eine ICI als Erstlinientherapie erhielten, wobei der 3-Jahreswert für das progressionsfreie Überleben mit irAE bei Erst- als auch Zweitlinientherapie ähnlich ist (53,4% gegen 45,0%).

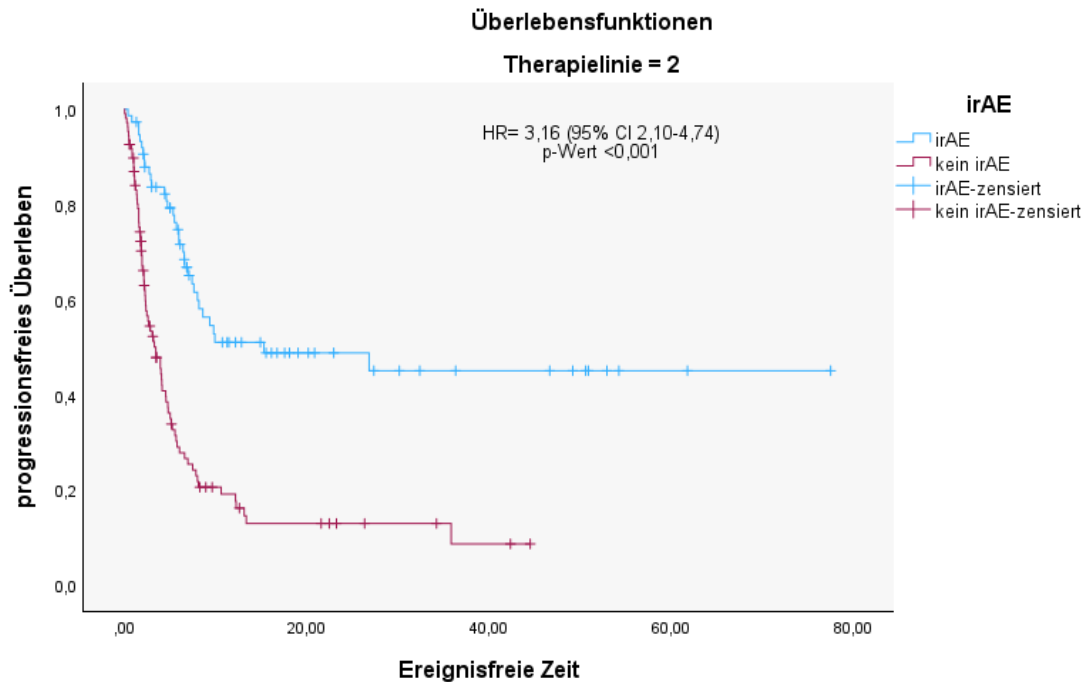


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei zweiter Therapielinie

8.3.4.3 >second line ICI

117 Patienten erhielten ein ICI in einer Therapielinie >2. Sie machten nach dieser Einteilung mit 21,8% des Gesamtkollektivs das kleinste Patientenkollektiv aus. 54 (46,2%) von diesen Patienten hatten ein irAE, vier wurden nicht analysiert, da sie als lost to follow-up eingestuft wurden. 63 (53,8%) Patienten dieser Gruppe hatten kein irAE während ihrer ICI-Therapie.

Erneut war ein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne irAE zu erkennen. Ähnlich wie bei den Patienten, die ein ICI als Erstlinientherapie erhielten, war das mediane progressionsfreie Überleben bei den Patienten mit irAE 42,6 Monate. Damit war es 20-mal so lang wie das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten ohne irAE (2,6 Monate 95% CI 1,4-3,8).

Nach einem Jahr lag die Rate des progressionsfreien Überlebens bei 69,4% bei den Patienten mit irAE und 3,5-fach niedriger bei denjenigen Patienten ohne irAE (19,6%).

Erneut ist die Tendenz zu erkennen, dass die Prozentzahl der Patienten mit irAE (69,4%) derer der Patienten, die in erster Therapielinie ein ICI erhielten (66,9%), ähnlich ist. Der Unterschied zu den Patienten ohne irAE ist dabei aber größer (19,6% zu 35,5%). Sie betrug circa das doppelte in der Erstlinientherapie nach einem Jahr und das 3,5-fache, wenn die Verwendung des ICIs in einer Therapielinie >2 erfolgte.

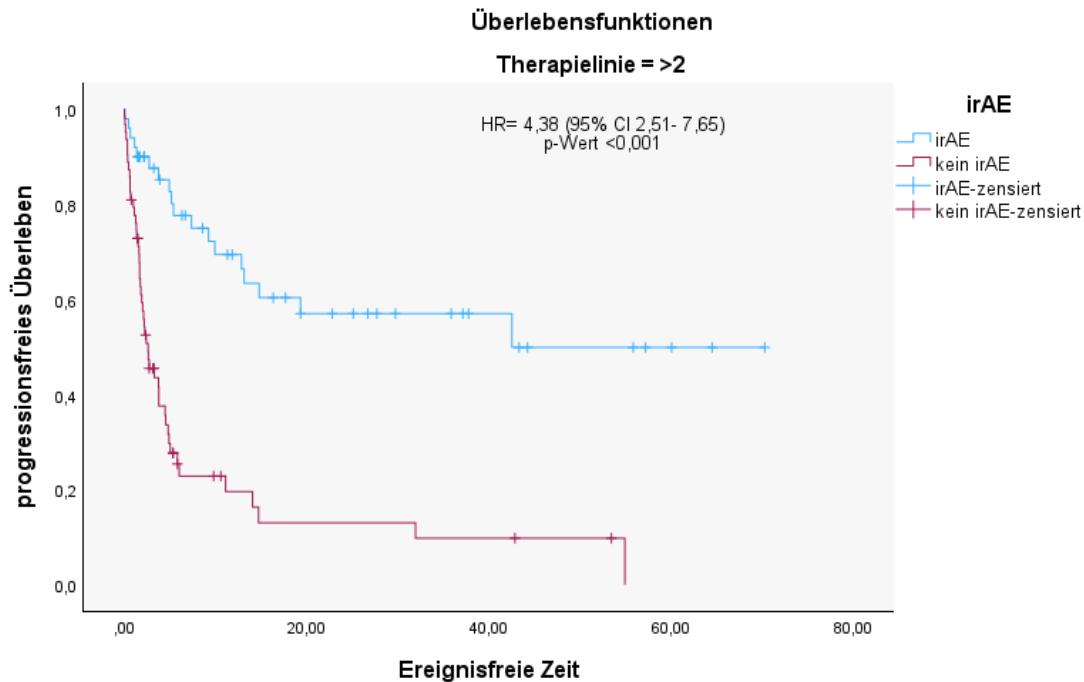


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: irAE bei Therapielinie >2

8.3.5 Wirkstoff bei erster ICI-Applikation

Der Großteil des Patientenkollektivs- 433 (80,6%) -Patienten erhielten als erste ICI-Therapie einen PD-1 Inhibitor oder einen PD-L1 Inhibitor. 32 dieser Patienten wurden nicht mit analysiert, da sie als lost to follow-up eingestuft wurden und ein weiterer konnte aufgrund des fehlenden Todesdatums ebenfalls nicht eingeschlossen werden.

Der Rest des Gesamtkollektivs wurde zusammengefasst, um die Gruppen vergleichbar zu machen. Es bestand aus den Patienten, die einen CTLA4 Inhibitor, eine Kombination aus zwei ICIs oder eine Kombination aus einem CI und einer Chemotherapie bekamen. Zehn Patienten von ihnen waren lost to follow-up, sie wurden damit nicht mit ausgewertet.

Im Gegensatz zu der Analyse des Gesamtüberlebens nach dieser Einteilung (siehe 8.2.5), gab es in dieser Auswertung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Der p-Wert laut log-rank Test lag bei 0,71.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag mit 14,8 (95% CI 0,5-29,0) Monaten bei der Patientengruppe „andere“ circa doppelt so hoch wie bei den Patienten, die PD-1 oder PD-L1 Inhibitoren erhielten (7,4 Monate, 95% CI 5,6-9,2).

Das 1-Jahresüberleben lag bei den PD-1 und PD-L1 Patienten bei 40,4% und bei der Vergleichsgruppe bei 53,0%. Beide Überlebensdaten sanken um rund 10% über die nächsten zwei Jahre. Damit betrug das 3-Jahresüberleben 30,6% und 42,0%.

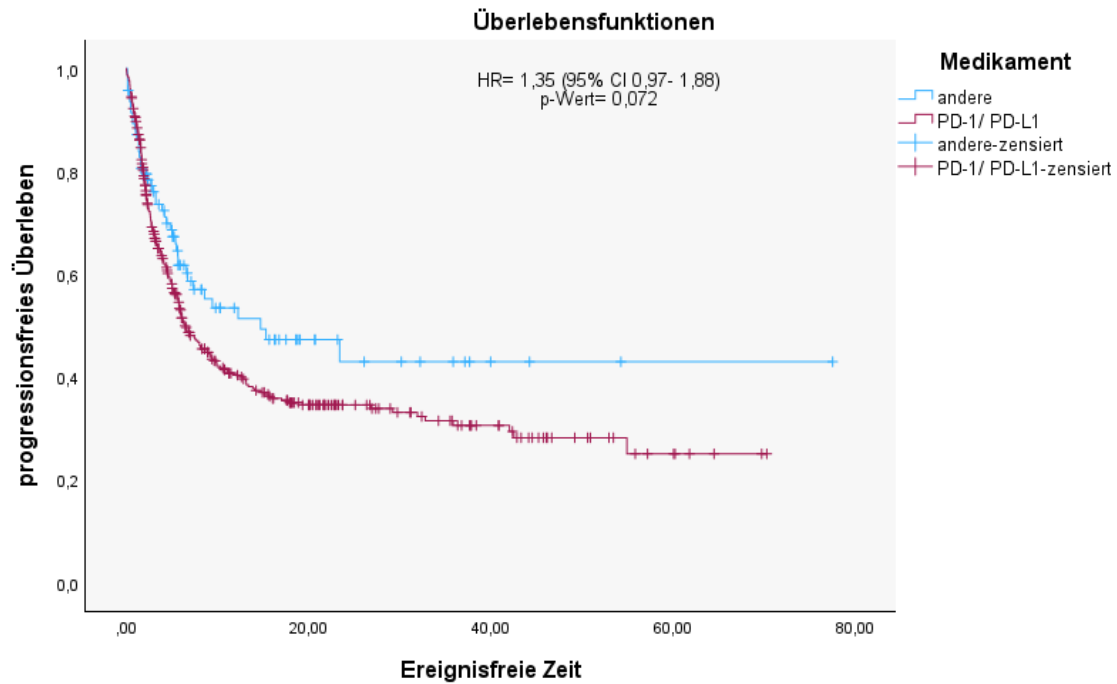


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven: Progressionsfreies Überleben, Parameter: Medikament

8.3.6 Alter bei erster ICI-Applikation

Die Einteilung des Gesamtkollektivs erfolgte entsprechend der Aufteilung unter 8.2.6 in zwei Altersgruppen: unter 65-Jährige und über 65-Jährige bei erster ICI-Applikation. Die Kaplan-Meier Kurven dieser beiden Gruppen waren annähernd identisch (p-Wert laut log-rank Test 0,958) und das mediane progressionsfreie Überleben lag bei der jüngeren Gruppe bei 8,1 Monaten (95% CI 5,8-10,4) und der älteren Gruppe bei 6,6 Monaten (95% CI 4,4-8,9).

Hingegen zeigte sich, dass der Unterschied innerhalb der beiden Gruppen statistisch signifikant ist -laut log-rank Test (p-Wert <0,0001) -, wenn die Altersgruppen in Bezug auf das Vorkommen von irAEs verglichen wurden.

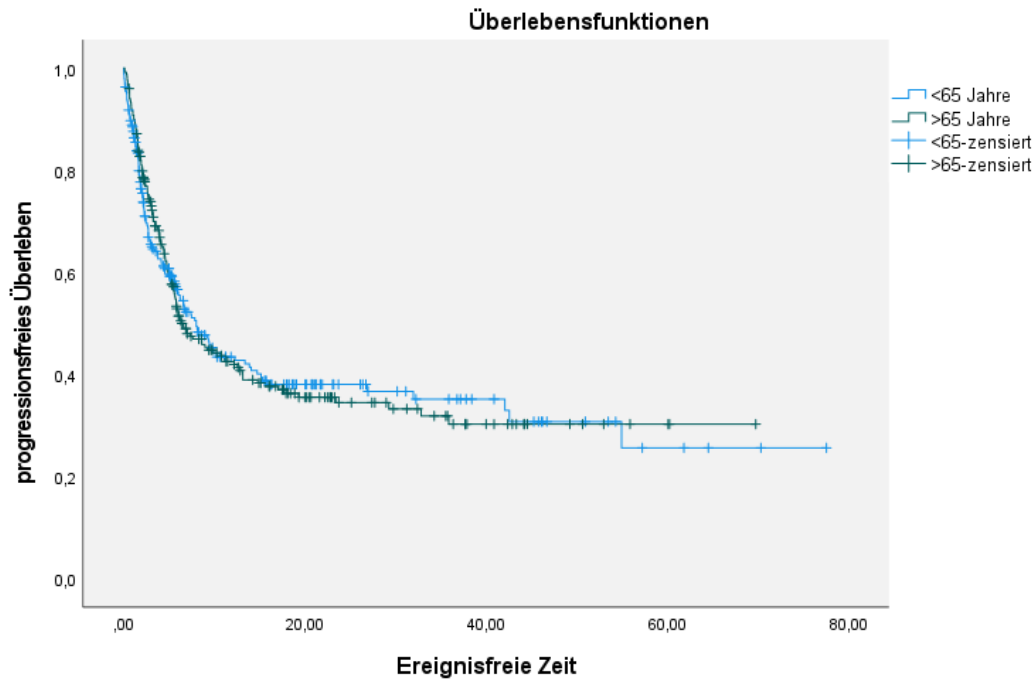


Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven: Progressionsfreies Überleben, Parameter: Alter bei erster ICI Applikation

8.3.6.1 <65 Jahre bei erster ICI-Applikation

259 (48,2%) Patienten waren bei der ersten Applikation ihrer ICI-Therapie <65 Jahre alt. 131 (50,6%) von ihnen hatten kein irAE und vier wurden wegen des Status von lost to follow-up aus der Analyse gestrichen. 128 (49,4%) erlebten ein irAE während ihrer ICI-Therapie-Elf von ihnen wurden nicht mit in die Auswertung genommen, da sie lost to follow-up waren.

Bei dieser jüngeren Gruppe zeigte sich ein längeres medianes progressionsfreies Überleben bei den Patienten mit irAE (42,8 Monate) und den Patienten ohne irAE (2,8 Monate, 95% CI 1,7-3,8).

Auch nach einem Jahr zeigt sich ein besseres progressionsfreies Überleben. 62,4% der Patienten mit irAE waren nach einem Jahr am Leben und hatten keinen Progress. Bei den Patienten hingegen war dieser Anteil circa ein Drittel so groß mit 25,2%.

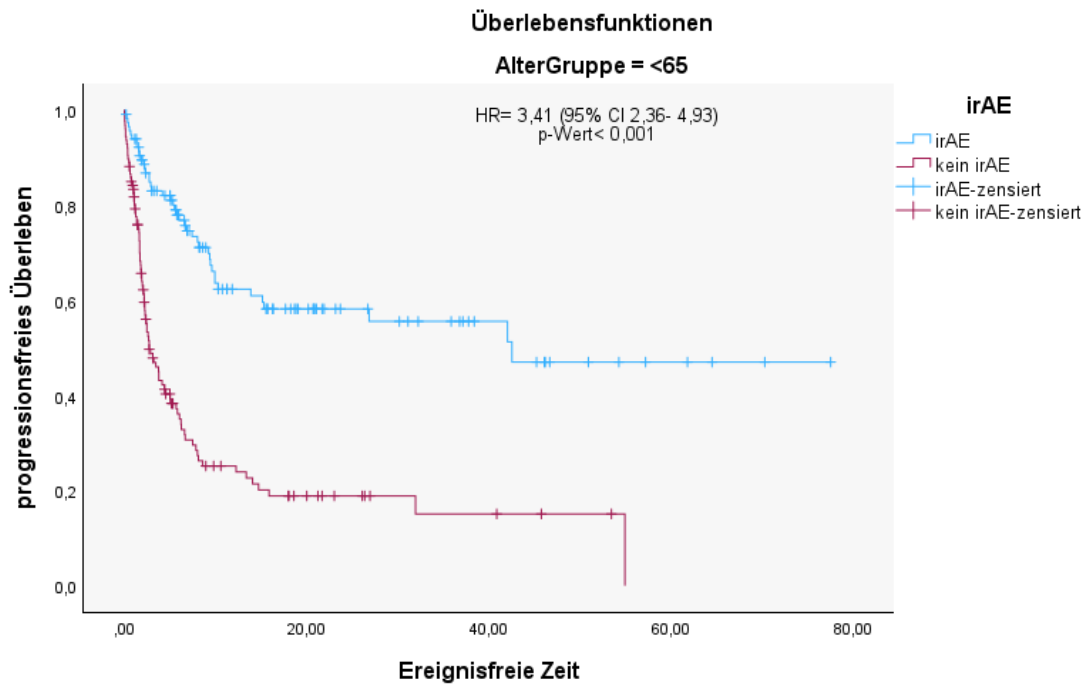


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurven: Progressionsfreies Überleben Parameter: Alter <65 Jahre bei erster ICI-Applikation

8.3.6.2 >65 Jahre bei erster ICI-Applikation

Circa die andere Hälfte des Gesamtkollektivs waren bei erster ICI Applikation >65 Jahre alt. (278 Patienten, 54,8%). 135 Patienten (48,6%) hatten dabei ein irAE- 14 waren wiederum lost to follow-up und von einem Patienten war das Todesdatum unbekannt, sie konnten nicht mit ausgewertet werden. 143 Patienten (51,4%) dieser Altersgruppe hatten kein irAE- von ihnen wurden 13 Patienten nicht mit in die Analyse aufgenommen, da sie den Status lost to follow-up erhielten.

Wie auch in der jüngeren Altersgruppe gab es auch in diesem älteren Patientenkollektiv einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne irAE. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit irAE betrug 32,8 Monate und somit 9,8 Monate weniger als in der Altersgruppe der <65-Jährigen. Dennoch lag das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit irAE 7,2-fach höher als dasjenige der Patienten, die kein irAE erlebten (4,5 Monate, 95% CI 3,8-5,3).

Vergleichbar mit der jüngeren Altersgruppe war auch bei den >65-Jährigen das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr bei den Patienten mit irAE dreifach so hoch wie bei den Patienten ohne irAE: mit den immunvermittelten Nebenwirkungen betrug sie nach einem Jahr 62,0% und ohne lag sie bei 23,0%.

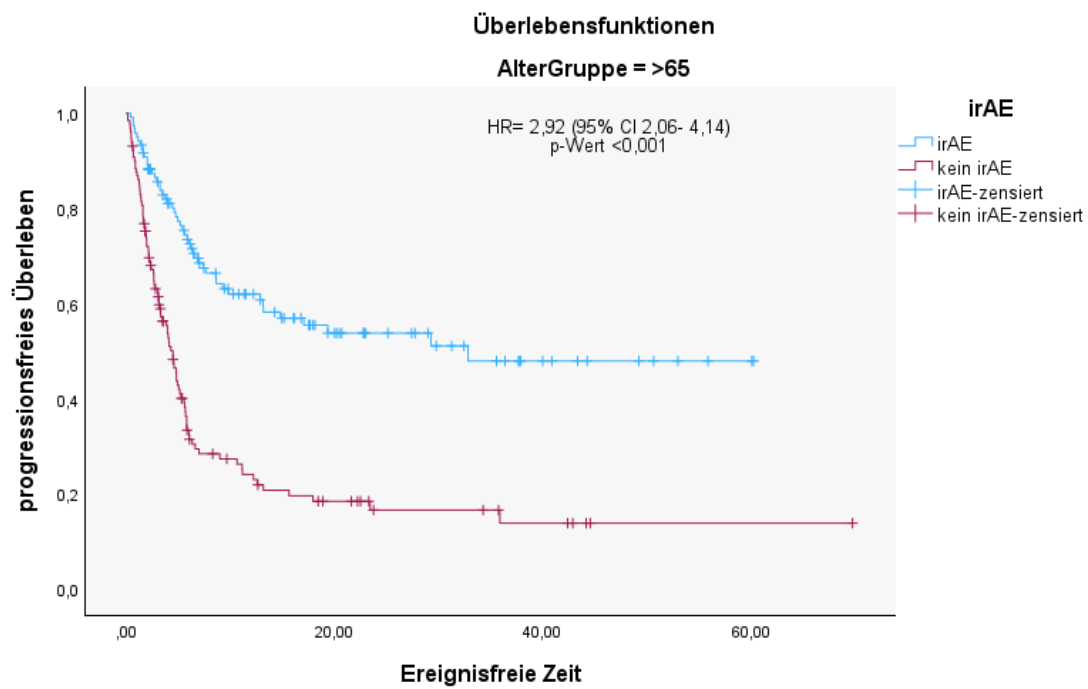


Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurven: Progressionsfreies Überleben Parameter: Alter >65 Jahre bei erster ICI-Applikation

8.4 Multivariate Analyse der Überlebensdaten

8.4.1 OS

Faktor	p-Wert der univariaten Analyse	Multivariate Analyse HR (95% CI)	p-Wert
Geschlecht	0,429	-	-
irAE	<0,001	2,9 (2,2-3,7)	<0,001
Entität	<0,01*	0,9 (0,9-0,9)	<0,001
Applikation	0,002*	1,1 (0,9-1,3)	0,208
Wirkstoff	<0,01	1,1 (0,8- 1,5)	0,550
Alter	0,526	-	-

Tabelle 2: Uni- und Multivariate Analyse OS

8.4.2 PFS

Faktor	p-Wert der univariaten Analyse	Multivariate Analyse HR (95% CI)	p-Wert
Geschlecht	0,457	-	-
irAE	<0,001	2,97 (2,3- 3,8)	<0,001
Entität	<0,001*	0,9 (0,9- 1,0)	0,004
Applikation	0,004*	1,2 (1,0- 1,4)	0,030
Wirkstoff	0,71	-	-
Alter	0,958	-	-

Tabelle 3: Uni- und Multivariate Analyse PFS

Die Werte, die in den Tabellen mit * gekennzeichnet wurden, wiesen in der univariaten Analyse eine Überschneidung einer oder mehrerer Graphen auf. Das bedeutet, dass die Proportionalität der Analyse nicht für den gesamten Beobachtungszeitraum gewährleistet werden konnte. Die Erläuterung der relevanten Zeiträume erfolgte in der Darstellung der univariaten Analysen unter 8.2 und 8.3.

8.5 Bestes Ansprechen

Das beste Ansprechen (best overall response= BR) dokumentiert das beste Ansprechen auf eine Therapie im Gesamtverlauf bis zum Progress. Dabei gibt es klinisch verschiedene Kategorien die BR einzuteilen. Die komplette Remission (complete response= CR), die partielle Remission (partial response= PR), die stabile Erkrankung (stable disease= SD), das gemischte Ansprechen (mixed response) und die progrediente Erkrankung (progressive disease= PD).

Dokumentiert wurde die erste Therapie mit Immuncheckpoint Inhibitoren der Patienten des Gesamtkollektivs (n=537). Die Angabe des besten Ansprechens erfolgte in Prozent, um die Werte vergleichbar zu machen. D.h. die absoluten Zahlen wurden in Relation zu der Gesamtzahl gesetzt- 537 beim Gesamtkollektiv. Dabei wurde bei insgesamt 47 (8,8%) Patienten keine BR dokumentiert.

Das häufigste Ansprechen im gesamten Kollektiv war ein Progress (31,3%). Als zweithäufigstes Ansprechen zeigte sich eine PR. Die kleinste Gruppe des Gesamtkollektivs zeigte mit 3,9% als bestes Ansprechen einer CR.

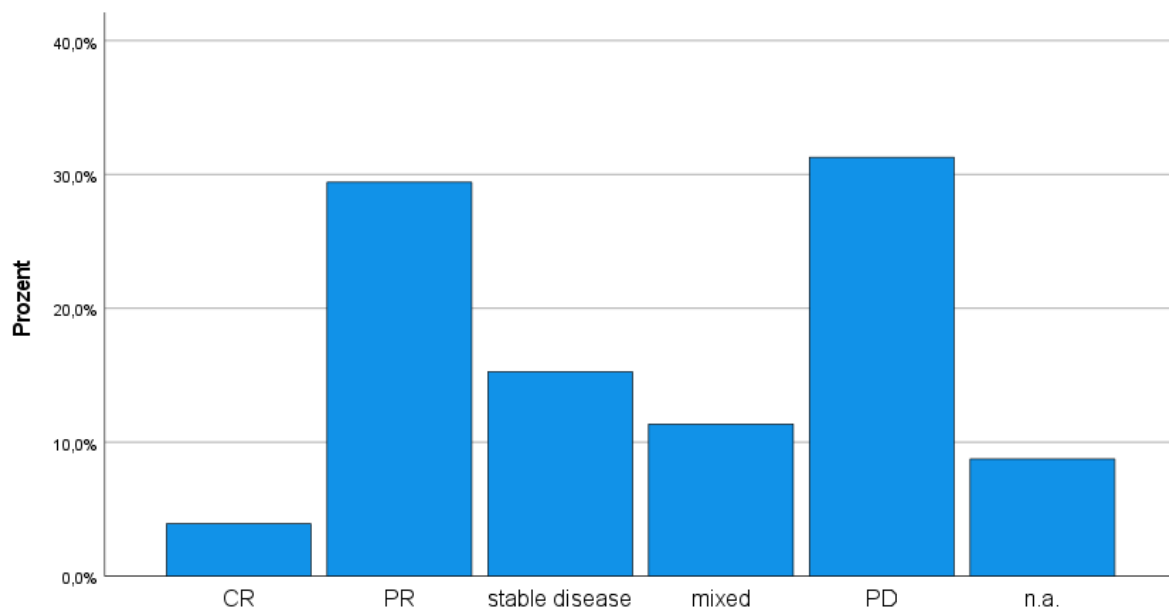


Abbildung 37: Bestes Ansprechen

8.5.1 irAE

Bei der Analyse des besten Ansprechens in Bezug auf das Vorkommen von irAEs fiel auf, dass das beste Ansprechen der Patienten ohne irAE am häufigsten ein Progress war, analog

zur Analyse des Gesamtkollektivs. Bei ihnen machten die Patienten mit Progress 40,5% aus. Im Gegensatz dazu lag der Anteil der Patienten mit Progress bei 21,7% beim Vorkommen eines irAEs und machte damit nicht den größten Anteil aus. Das dominierende Ansprechen bildete mit 38,4% die PR bei den Patienten mit irAE.

Insgesamt wiesen die Patienten mit irAE eine höhere Prozentzahl an CR, PR und stable disease auf im Vgl. zur Patientenkohorte ohne Nebenwirkungen unter ICI-Therapie.

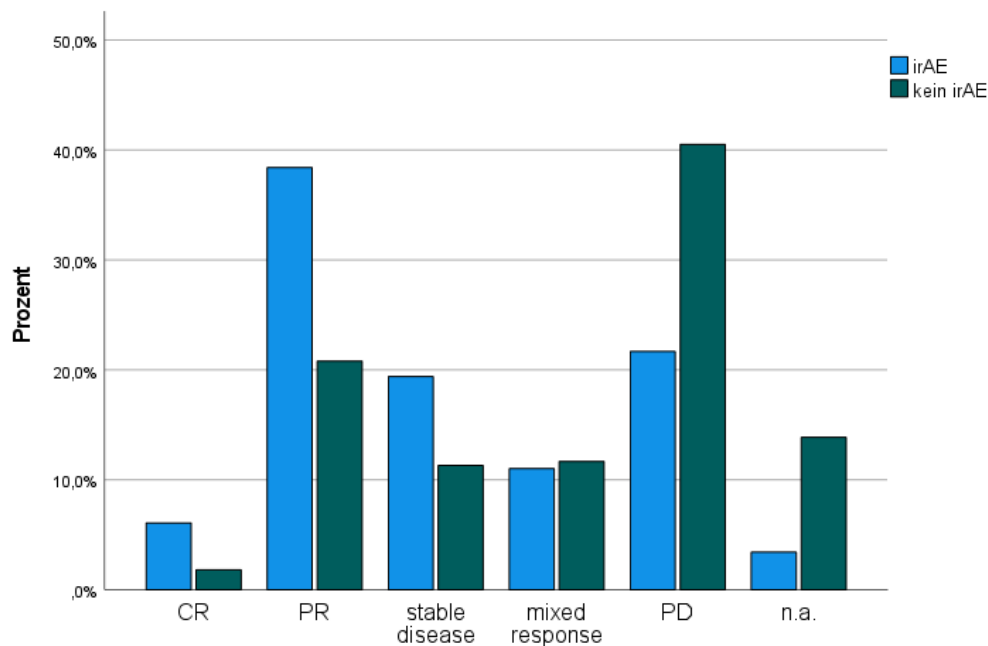


Abbildung 38: bestes Ansprechen, Parameter: irAE

8.5.2 Entität

198 (36,9%) Patienten erhielten NSCLC als Erstdiagnose. Der klinische Parameter BR wurde bei 18 von ihnen nicht bestimmt. 147 (27,4%) Patienten wurde mit einem MM diagnostiziert und erhielten eine ICI-Therapie. Bei zehn Patienten wurde ihr bestes Ansprechen klinisch nicht dokumentiert. Zum wiederholten Male wurden die restlichen Patienten des Gesamtkollektivs unter „andere Entitäten“ zusammengefasst, um sie mit den NSCLC und MM-Patienten vergleichbar zu machen. Diese Gruppe umfasste 192 (35,8%) Patienten, von denen 19 Patienten keine Daten zum besten Ansprechen aufwiesen.

Alle Entitäten zeigten ähnliche prozentuale Werte in der Auswertung des besten Ansprechens auf ihre initiale ICI-Therapie- sie gleichen den Werten des Gesamtkollektivs (vergleiche 8.4). Die größten Unterschiede zum Mittelwert der gesamten Patientengruppe zeigte sich bei den MM-Patienten. Sie zeigten 6,8% CRs (vs. 3,9%), 32,0% PRs (vs. 29,4%) und 19,7% stable disease (vs. 15,3%).

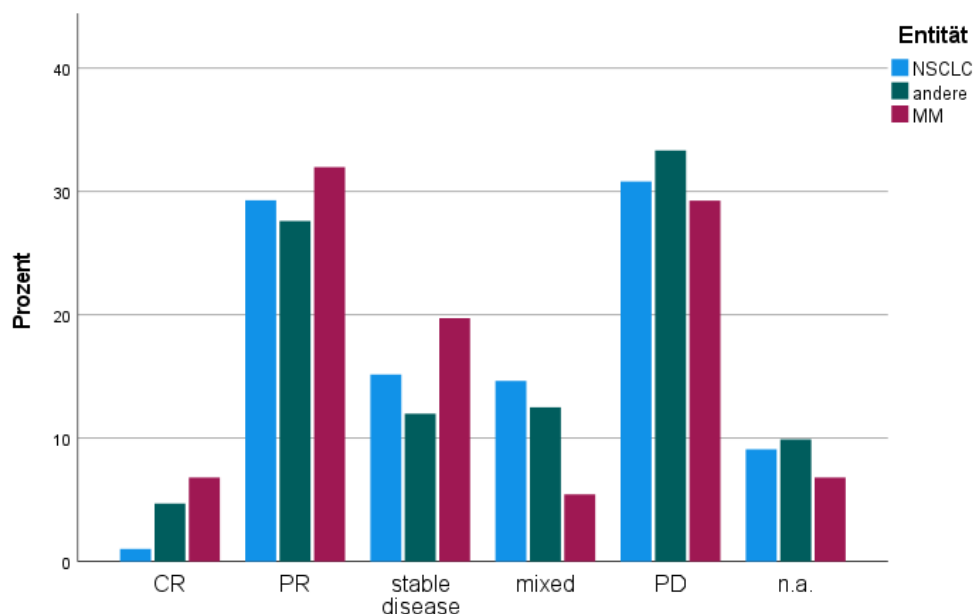


Abbildung 39: Bestes Ansprechen, Parameter: Entität

8.5.2.1 NSCLC

81 (40,9%) Patienten dieser Gruppe hatten im Therapieverlauf ein irAE, 117 (59,1%) hingegen erlebten keine Nebenwirkung unter ihrer ICI-Therapie.

Die Tendenz, dass diejenigen Patienten mit irAE ein häufigeres Vorkommen an PR als bestes Ansprechen haben, setzte sich auch bei den NSCLC fort. 1,8-Mal so viele Patienten mit irAE hatten eine PR als bestes Ansprechen (39,5% verglichen mit 22,2%).

Andersherum waren es doppelt so viele Patienten ohne irAE, die einen Progress als bestes Ansprechen aufwiesen. Beim Gesamtkollektiv weisen circa gleich viele Patienten prozentual einen Progress auf: Mit irAE bei NSCLC 18,5% (21,7% im Gesamtkollektiv) und 39,3% ohne irAE (40,5% im Gesamtkollektiv).

8.5.2.2 MM

99 (67,3%) der MM-Patienten hatten ein irAE, die anderen 48 (32,7%) Patienten erlebten kein irAE. Bei diesem kleinen Patientenkollektiv hatten abermals die Patienten mit irAE mit 37,4% 1,7-fach so viele Patienten mit dem Ansprechen PR wie die Patienten ohne dementsprechende Nebenwirkungen (20,8%). Diese Relation stimmte mit den Patienten mit NSCLC überein.

Auch bei dieser Gruppe war das zweithäufigste Ansprechen auf die Therapie ein Progress beim Vorkommen eines irAEs. Dabei ist der Unterschied zwischen den Patienten mit und

ohne irAE prozentual kleiner als bei den NSCLC Patienten. Während 27,3% der irAE Patienten einen Progress als bestes Ansprechen hatten, waren es bei den Patienten ohne irAE geringfügig mehr mit 33,3%. Es ist das häufigste BR bei den Patienten ohne irAE.

8.5.2.3 “Andere”

Bei dieser aus diversen Entitäten bestehenden Gruppe hatten 97 (50,5%) Patienten ein irAE unter Therapie und 95 (49,5%) zeigten keine Nebenwirkungen.

Insgesamt wurde anhand der Analyse deutlich, dass erneut die Patienten mit irAE am häufigsten PR als bestes Ansprechen zeigten (38,6%). Darauf folgte dann wie auch bei den NSCLC und MM-Patienten der Progress als bestes Ansprechen (18,1%).

Im Gegensatz zu den MM und ähnlich zu den NSCLC Patienten war der Unterschied zwischen den irAE Patienten und den Patienten, die kein irAE erlebten, in Bezug auf den Anteil, die einen Progress als BR hatten, groß. 45% der Patienten ohne irAE zeigten einen Progress als bestes Ansprechen. 2,4-Mal weniger Patienten mit irAE hatten als BR einen Progress (18,1%).

8.5.3 Erste ICI-Applikation

Wie in vorangegangenen Analysen erfolgte die Einteilung des Gesamtkollektivs in drei Gruppen: erstmalig ICI in erster Therapielinie (220 Patienten), erstmalig ICI in zweiter Therapielinie (200 Patienten) und erstmalig ICI in einer Therapielinie >2 (117 Patienten).

Im Fall, dass die Applikation des ersten ICIs in der ersten Therapielinie erfolgte, wiesen überdurchschnittlich viele Patienten als bestes Ansprechen ein PR auf. Für diese Patienten lag der Prozentsatz bei 37,7% (vergleiche Gesamtkollektiv: 29,4%). Indes besaß diese Gruppe unterdurchschnittlich wenige Patienten, für die ein Progress als bestes Ansprechen dokumentiert war (21,8%).

Je später die Applikation des ersten ICIs in der Therapielinienreihenfolge erfolgte, umso größer war der Anteil der Patienten, die einen Progress als BR zeigten- zweite Therapielinie 36,5% und >zweite Therapielinie 40,2% (Durchschnitt 31,3%).

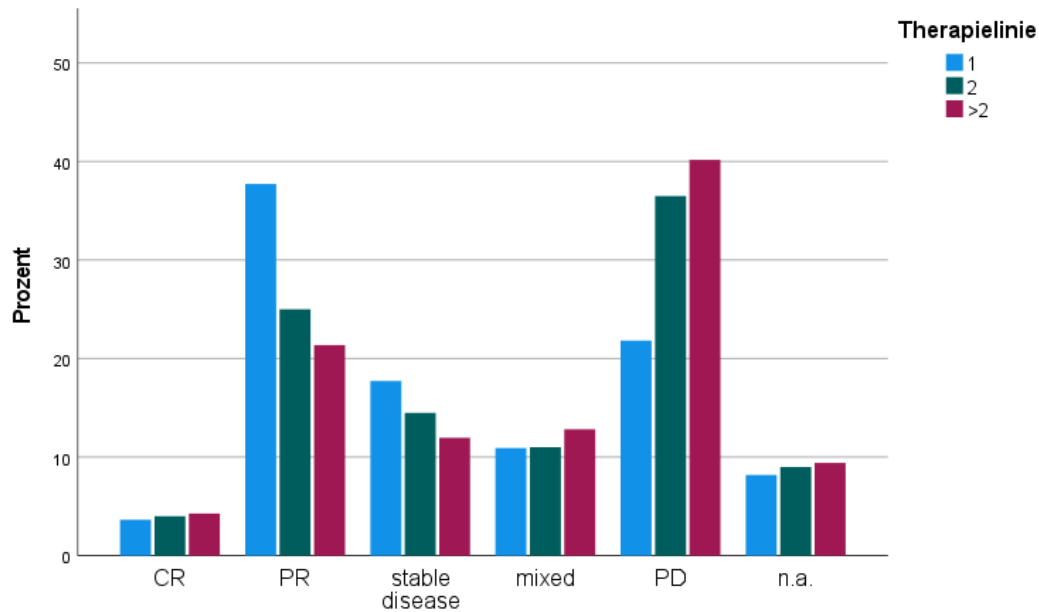


Abbildung 40: Bestes Ansprechen, Parameter: Therapielinie

8.5.4 Wirkstoff bei erster ICI-Applikation

433 (79,5%) Patienten des Gesamtkollektivs bekamen als ihre erste ICI-Therapie einen PD-1 Inhibitor oder PD-L1 Inhibitor. Bei 38 dieser Patienten wurde kein BR dokumentiert. Da die PD1/PD-L1 Inhibitoren einen großen Anteil der ersten ICI-Therapie ausmachten, wurden die restlichen ICI-Therapie- Patienten 104 (20,5%) für diese Analyse zusammengefasst. Diese Patienten erhielten entweder einen CTLA4- Inhibitor, eine Kombination aus zwei ICIs oder einen ICI in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie.

In dem Fall, dass die initiale ICI-Therapie ein PD-1/ PD-L1 Inhibitor war, zeigte sich als häufigstes bestes Ansprechen eine PD (33,7%). Bestand hingegen die initiale ICI-Therapie aus einem anderen Medikament, zeigten 21,2% der Patienten PD als bestes Ansprechen. Bei diesen Patienten war das Ansprechen PR als bestes klinisches Ansprechen häufiger (36,5%). Im Vergleich dazu wiesen 27,7% der Patienten PR als BR auf, wenn sie als erste ICI-Therapie PD-1 Inhibitoren erhielten.

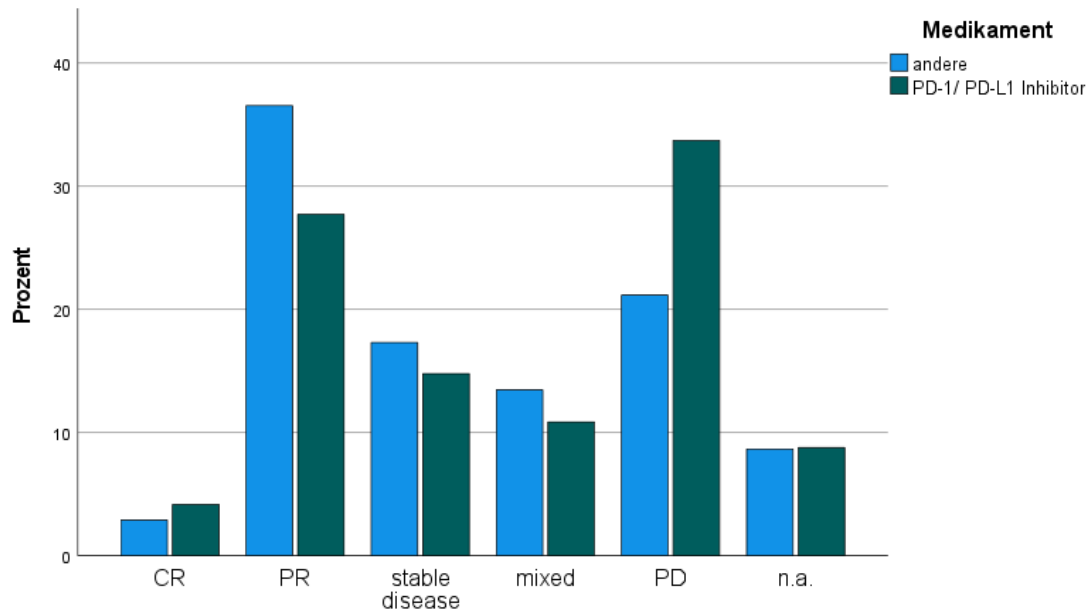


Abbildung 41: Bestes Ansprechen, Parameter: Medikament

8.5.5 Alter bei erster ICI-Applikation

Entsprechend der Auswertung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen geteilt: Patienten, die bei der ersten Applikation des ersten ICIs <65 Jahre alt waren (259 Patienten- 48,2%) und Patienten, die bei der ersten Applikation des ersten ICIs >65 Jahre alt waren (278 Patienten- 51,8%). Dabei gab es bei 19 Patienten der jüngeren und 28 Patienten der älteren Patientengruppe keine Angaben zum BR.

Vergleichbar mit den Daten der Analyse des gesamten Kollektivs zeigten sich in dieser Auswertung gleiche Anteile der BR. Zwischen den Altersgruppen lagen dabei kaum Unterschiede.

Die größten Anteile machten das beste Ansprechen PR und PD aus. 28,2% der <65-Jährigen und 30,6% der >65-Jährigen zeigten eine PR als BR. Ein ähnlicher Anteil zeigte einen Progress als bestes Ansprechen- 34,4% der <65-Jährigen und 28,4% der >65-Jährigen.

Die Patienten der jüngeren Altersgruppe zeigten zu 14,7% eine SD, 12,7% eine mixed response und 2,7 eine CR. Analog dazu sahen die Werte der älteren Patientengruppe ähnlich aus: 15,8% zeigten eine SD, 10,1% eine mixed response und 5,0% eine CR.

Die Gesamtheit der Werte korrespondierte unabhängig vom Alter mit der Auswertung der BR des Gesamtkollektivs.

Ergebnisse

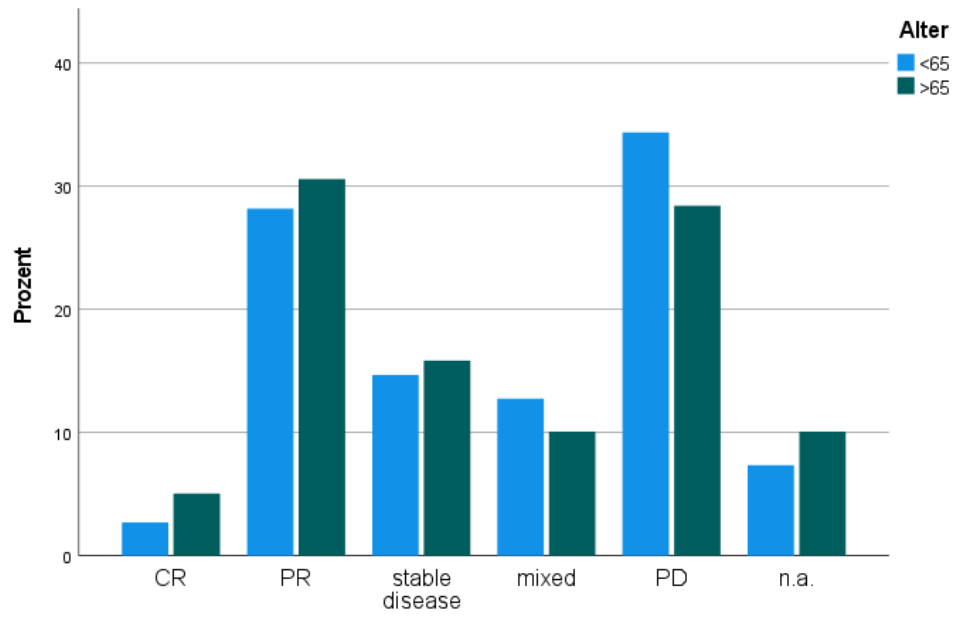


Abbildung 42: Bestes Ansprechen, Parameter: Alter bei erster ICI-Applikation

8.6 Immune-related adverse events

263 (49,0%) Patienten der 537 Patienten zeigten im Laufe der Therapie mit ICI mindestens ein irAE. Dabei gab es 159 (60,5%) Patienten mit insgesamt einem irAE, 71 (27,0%) Patienten mit zwei irAEs, 26 (9,9%) Patienten mit drei irAEs und 7 (2,6%) Patienten mit vier irAEs. Damit gab es auf die 263 Patienten verteilt 407 Fälle einer dokumentierten Nebenwirkung.

8.6.1 Vorkommen irAEs nach Entität

Die verschiedenen Entitätsgruppen, die in der Tabelle unter 8.1 erwähnt sind, hatten verschiedene Anteile an irAEs. Die Gruppen wurden definiert als MM, NSCLC, Kopf/Hals, Nierenzellkarzinom, Hepatozelluläres Karzinom und andere.

99 der insgesamt 147 MM-Patienten hatten im Verlauf einer ICI-Therapie ein irAE. Mit 67,4% machen sie somit die Entität aus, die den höchsten prozentualen Anteil an irAEs aufwies. Eine weitere Entität enthielt mehr Patienten mit irAE als ohne: 55,9% der Urothelkarzinom Patienten hatten während der ICI-Therapie ein irAE.

Die übrigen fünf Entitätsgruppen wiesen prozentual mehr Patienten auf, die im Verlauf keine Nebenwirkung unter ICI-Therapie zeigten. Dabei wiesen die Kopf/Hals Karzinome den geringsten Anteil an irAEs auf mit 33,3%.

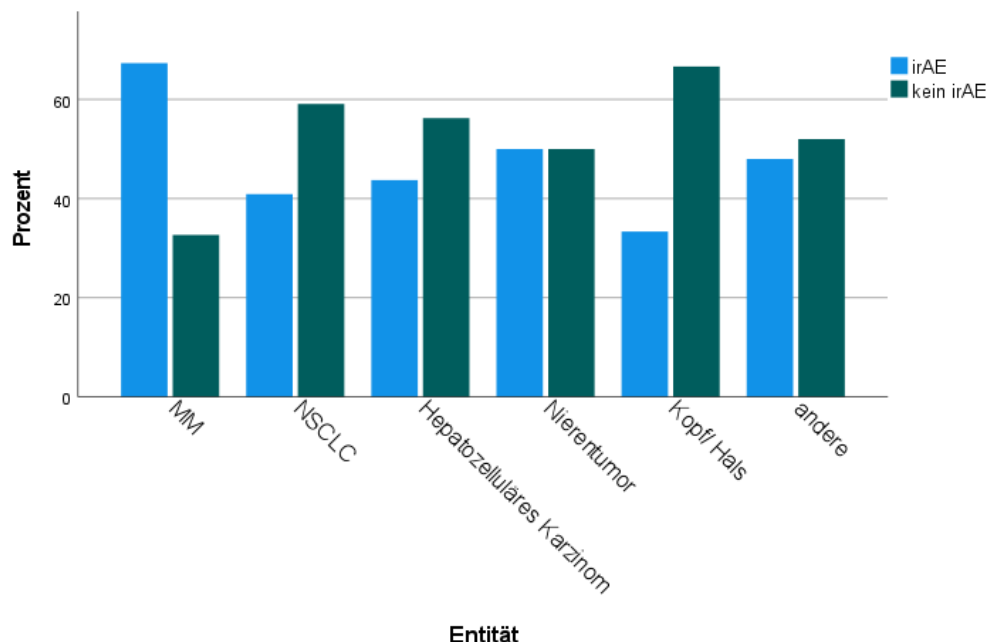


Abbildung 43: Anteil Entitäten an verschiedenen irAEs

8.6.2 Geschlecht

In dieser Analyse wurde das Patientenkollektiv nach dem Geschlecht getrennt, um das beste Ansprechen der ersten ICI-Therapie zu analysieren. 342 (63,7%) Patienten waren männlich- von 35 Männer gab es keine Werte zum klinisch besten Ansprechen. Die anderen 195 (36,3%) Patienten waren Frauen, von wiederum zwölf Patientinnen lagen keine Daten zum besten Ansprechen vor.

Zwischen den beiden Geschlechtern lagen nach der Analyse in allen Kategorien des besten Ansprechens kaum Unterschiede vor. Ähnlich zur Analyse des Gesamtkollektivs hatte auch hier der größte Anteil beider Geschlechter einen Progress als bestes Ansprechen- Männer 30,1%, Frauen 33,3%- dicht gefolgt von dem Anteil der Patienten die eine PR als bestes Ansprechen hatten- Männer 28,1%, Frauen 31,8%.

Die Werte zwischen Männer und Frauen lagen maximal 3,7% auseinander- das stellt den Unterschied zwischen den Werten des PR-Ansprechen dar.

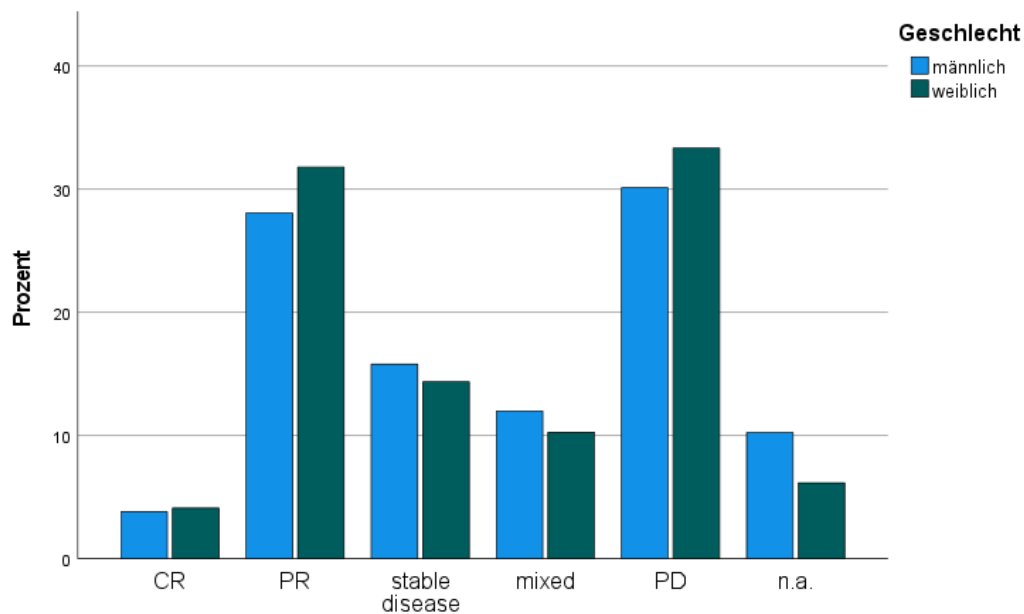


Abbildung 44:Bestes Ansprechen, Parameter: Geschlecht

8.6.3 Einteilung irAE

Die 407 Fälle von irAE wurden anhand der unter 7.4.2.1 beschriebenen Gradeinteilung im Folgenden sortiert nach ihrem prozentualen Anteil an der Gesamtzahl der irAE aufgelistet:

irAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Gesamt	Prozent (%)
Hypothyreose	68	0	0	0	0	68	16,7
Exanthem	47	15	5	0	0	67	16,5
Pruritus	36	6	0	0	0	42	10,3
Hyperthyreose	30	7	0	0	0	37	9,1
Pneumonie	3	27	4	0	1	35	8,6
Kolitis	1	17	15	1	0	34	8,4
Hepatitis	0	14	6	5	0	25	6,1
Diarrhö	12	8	1	0	0	21	5,2
Pankreatitis	0	7	4	3	0	14	3,4
Myalgien	1	9	0	1	0	11	2,7
Hypophysitis	1	6	3	0	0	10	2,5
Mukositis	4	4	1	0	0	9	2,2
Athralgien	3	5	0	0	0	8	2,0
Polyneuropathien	1	3	0	0	0	4	1,0
Nephritis	0	3	0	0	0	3	0,7
Allergie	1	2	0	0	0	3	0,7
Alopecia	2	0	0	0	0	2	0,5
Enzephalitis	0	0	2	0	0	2	0,5
Neuritis nervi optici	1	0	1	0	0	2	0,5
Duodenitis	0	1	0	0	0	1	0,2
Nebennierenrindeninsuffizienz	0	1	0	0	0	1	0,2
Otalgie	1	0	0	0	0	1	0,2
Sinusitis	1	0	0	0	0	1	0,2
Konjunktivitis	1	0	0	0	0	1	0,2
Uveitis	0	1	0	0	0	1	0,2
Parästhesien	1	0	0	0	0	1	0,2
Xerostomie	0	1	0	0	0	1	0,2
Hyperglykämie	1	0	0	0	0	1	0,2
mehrere	0	0	1	0	0	1	0,2

Tabelle 4: Darstellung irAEs

Aus Übersichtsgründen wurde diese heterogene Gruppe der irAE in verschiedene Kategorien aufgeteilt:

irAE gruppiert	Mild/moderat (Grad 1, 2)	Prozent (%)	Severe (Grad 3-5)	Prozent (%)	Gesamt	Prozent (%)
Haut (Exanthem, Pruritus)	104	25,6	5	1,2	109	26,8
Gastrointestinal (Diarrhö, Kolitis, Duodenitis)	39	9,6	17	4,2	56	13,8
Endokrinopathien (Hyperthyreose, Hypothyreose, Hypophysitis, Nebennierenrinden -insuffizienz, Hyperglykämie)	114	28,0	3	0,7	117	28,7
Pneumonitis	30	7,4	5	1,2	35	8,6
Hepatitis	14	3,4	11	2,7	25	6,1
Pankreatitis	7	1,7	7	1,7	14	3,4
andere	47	11,5	4	1,0	51	12,5
Gesamt	355	87,2	52	12,8	407	100

Tabelle 5: Darstellung irAEs gruppiert

Die Gruppe der Endokrinopathien machte den größten Anteil der irAE mit 28,4% der gesamten Fälle aus, gefolgt von irAEs der Haut (26,8%). Die meisten schwere irAEs (Grad 3-5) verzeichnete die Gruppe der gastrointestinalen Nebenwirkungen: knapp ein Drittel (4,2%) der gesamt dokumentierten schweren irAEs traten im gastrointestinalen Bereich der auf. Die beiden Gruppen, die ebenfalls einen höheren Anteil an schwere irAEs aufwiesen, sind die Patienten, die eine Hepatitis oder Pankreatitis während ihrer ICI-Therapie erlebten. Bei den Hepatitiden machten die schwerwiegenden Fälle zwei Fünftel (1,7%) der gesamten Hepatitis Fälle aus und bei den Pankreatitis Patienten waren es 50% der Gesamtfälle. In den restlichen Gruppen machten die schwerwiegenden Fälle zwischen 0,7% (Endokrinopathien) und 4,2% (gastrointestinale irAE) aus.

Das einzig tödliche irAE (Grad 5) wurde anhand der Datenlage als Pneumonitis dokumentiert.

8.6.4 Schweregrad irAE

8.6.4.1 Gesamtüberleben

Die 407 Fälle von irAE wurden zum Vergleich des Gesamtüberlebens in zwei Gruppen geteilt: Die Gruppe der Patienten, die ein mildes oder moderates irAE hatten (Grad 1 und 2) und diejenigen Patienten, die ein schwerwiegendes irAE erlebten (Grad 3 bis 5).

355 der insgesamt 407 dokumentierten irAE-Ereignisse (86,7%) waren vom Schweregrad 1 oder 2 - 77 von ihnen wurden auf Grund der Einstufung als lost to follow-up nicht mit in die Analyse genommen und zwei weitere Patienten wurden ebenfalls nicht mit ausgewertet, da ihr Todesdatum unbekannt war. 52 (13,3%) Patienten erlebten ein schwerwiegendes irAE. Von ihnen wurden 15 wegen ihres Status lost to follow-up aus der Auswertung herausgenommen.

Der Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben der beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant (p-Wert laut log-rank Test= 0,940). Das mediane Überleben lag bei den Patienten mit den leichteren Verläufen ihrer irAE bei 47,6 (95% CI 39,6-55,6) Monaten und war damit 10 Monate länger als das mediane Überleben der Patienten mit schwerwiegenderen irAEs (37,6 Monate).

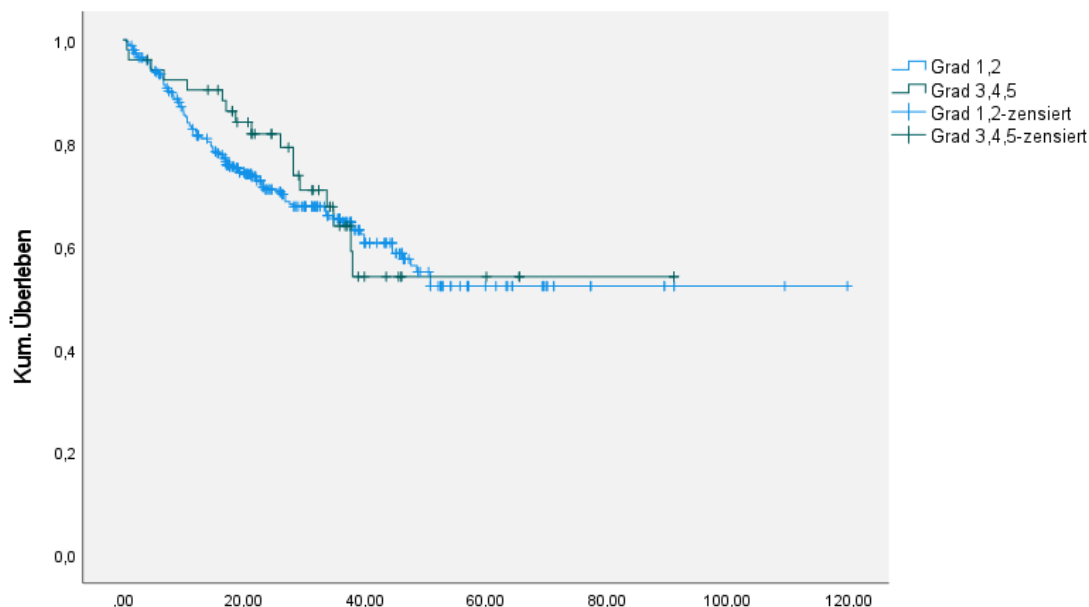


Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Grad des irAEs

8.6.4.2 Progressionsfreies Überleben

Die Anzahl der Patienten mit milden/moderaten und schwerwiegenden Verläufen des irAE war identisch mit denen unter 8.6.3 genannten. Im Gegensatz dazu wurden 34 der Patienten mit milden/moderaten irAE Verläufen und vier der Patienten mit schwerwiegenden irAE wegen des Status als lost to follow-up nicht mit analysiert.

Erneut ergibt sich aus der Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den definierten Gruppen (p-Wert= 0,571 laut log-rank Test).

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit Grad 3-5 irAE liegt bei 29,3 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit mildem und moderatem Verlauf ist nicht definiert, da zum Zeitpunkt der Auswertung mehr als 50% der Patienten lebten.

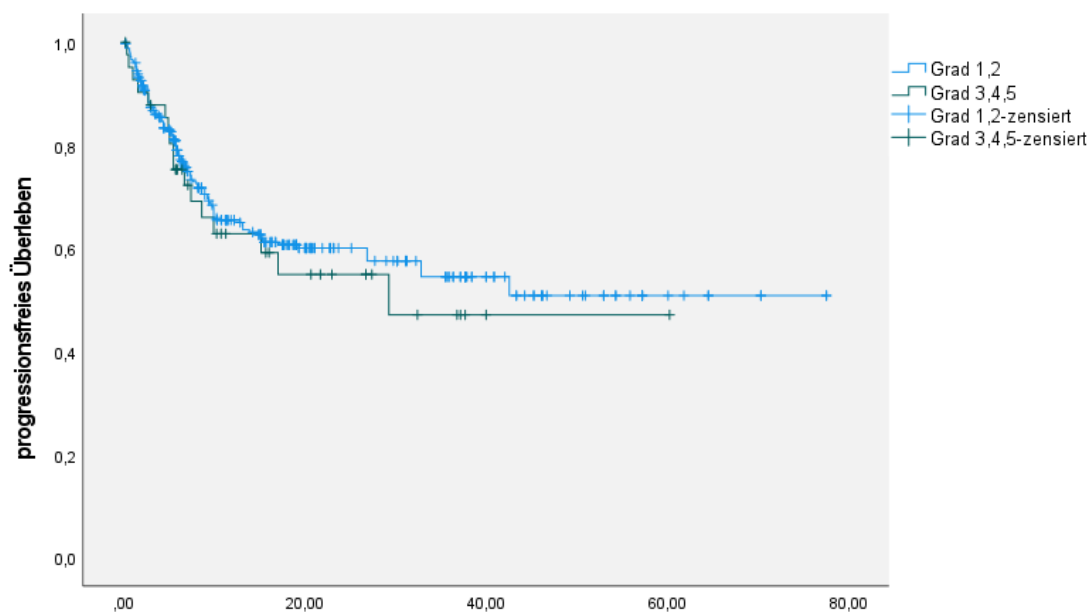


Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Grad des irAEs

8.6.4.3 Bestes Ansprechen

Wie unter 8.5 beschrieben zeigte die best overall response das beste Ansprechen auf eine Therapie im Gesamtverlauf bis zum Progress. Es wurden die gleichen klinischen Parameter verwendet (CR, PR, stable disease, mixed, PD).

Falls das beste Ansprechen im Laufe des klinischen Verlaufs nicht definiert wurde, erfolgte keine Aufnahme in die Analyse. Das trifft auf elf Patienten mit milden/moderaten Verläufen zu.

Da die Gruppe der Patienten mit schweren irAE Verläufen (Grad 3-5) sehr klein war (52 Patienten), konnte nur ein Trend beschrieben werden.

Das prozentual häufigste beste Ansprechen beider Gruppen ist die PR. 40,6% der milden/moderaten Verläufe und 61,5% der schweren Verläufe zeigten im Laufe ihrer ICI-Therapie eine PR. Trotz des kleinen Patientenkollektiv konnte eine Tendenz zum häufigeren Auftreten einer PR bei schwereren irAE Verläufen beobachtet werden. Die Patienten mit Grad 1 und 2 zeigten leicht mehr CR (6,2%) als die Patienten mit Grad 3 bis 5 (3,8%).

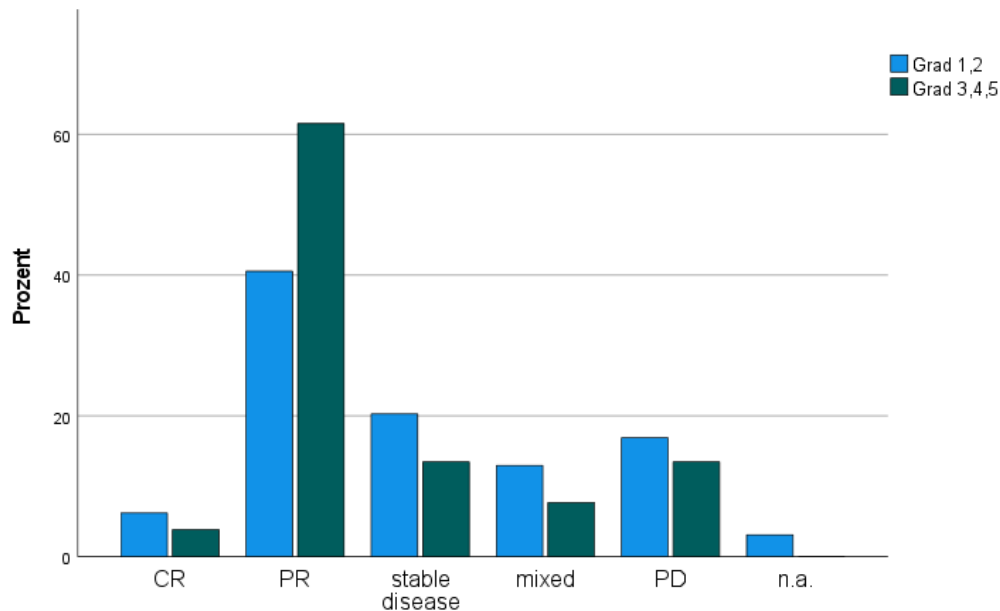


Abbildung 47: Bestes Ansprechen, Parameter: Schweregrad irAE

8.6.5 Art des irAEs

8.6.5.1 Gesamtüberleben

Insgesamt gab es 109 (26,8%) Fälle eines irAEs, die die Haut betrafen- Exanthem oder Pruritus. Davon sind 26 Patienten wegen der Einstufung als lost to follow-up und zwei Patienten wegen fehlendem Todesdatum nicht mit in die Analyse eingeflossen.

Weitere 117 (28,7%) Fälle der gesamten irAEs betrafen das endokrine System. Von diesen Fällen waren 28 Patienten lost to follow-up und wurden nicht mit ausgewertet.

Die restlichen 181 (44,5%) Fälle wurden für die Analyse unter andere zusammengefasst, da keine Subgruppe von ihnen mehr als 56 Fälle fasste. Bei 41 Fällen waren die Patienten lost to follow-up und sie wurden damit nicht ausgewertet in dieser Analyse.

Die jeweiligen Patientengruppen waren durch die oben genannten Ausschlusskriterien klein. Das Gesamtüberleben der drei Gruppen lag laut Auswertung nicht statistisch signifikant auseinander (p-Wert laut log-rank test = 0,579).

Das mediane Gesamtüberleben konnte für die Patienten mit Endokrinopathien nicht bestimmt werden, da mehr als die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben war. Das mediane Überleben war bei den Patienten mit irAEs, die die Haut betrafen, mit 50,8 Monaten 10,9 Monate länger als bei der zusammengefassten Gruppe „andere“ (39,9 Monate, 95% CI 31,3-48,4).

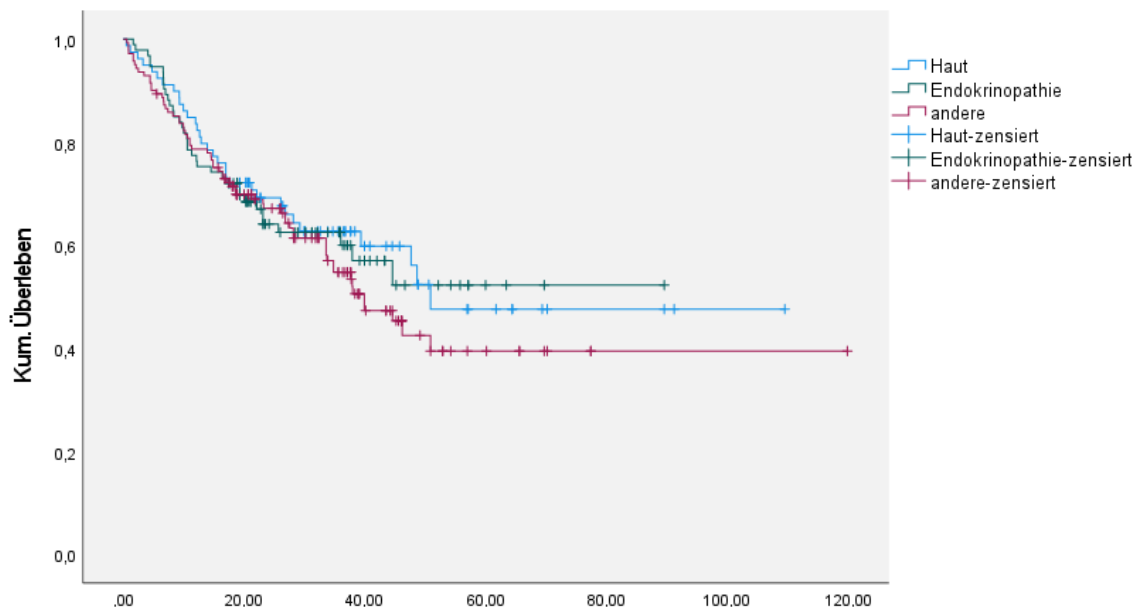


Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Art des irAEs

8.6.5.2 Progressionsfreies Überleben

Die Gruppeneinteilung der 407 irAE Fälle war identisch zu der oben verwendeten Einteilung zur Analyse des Gesamtüberlebens. Im Gegensatz wurden neun Patienten bei den Haut irAEs, 13 Patienten der Endokrinopathien irAEs und 14 Patienten der Gruppe der „anderen“ irAEs als lost to follow-up eingestuft und nicht mit ausgewertet. Ein weiterer Patient konnte nicht ausgewertet werden, da das Todesdatum eines Falles mit Pruritus nicht bekannt war.

Übereinstimmend mit der Auswertung des Gesamtüberlebens war auch bei der Auswertung des progressionsfreien Überlebens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen nachweisbar (p-Wert laut log-rank Test 0,345).

Das progressionsfreie Überleben konnte für die Endokrinopathien Fälle nicht bestimmt werden, da mehr als 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung lebten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug für die Patienten mit Exanthem und Pruritus 42,6 Monate. Darauf folgten der Gruppe „andere“ mit 32,8 Monaten.

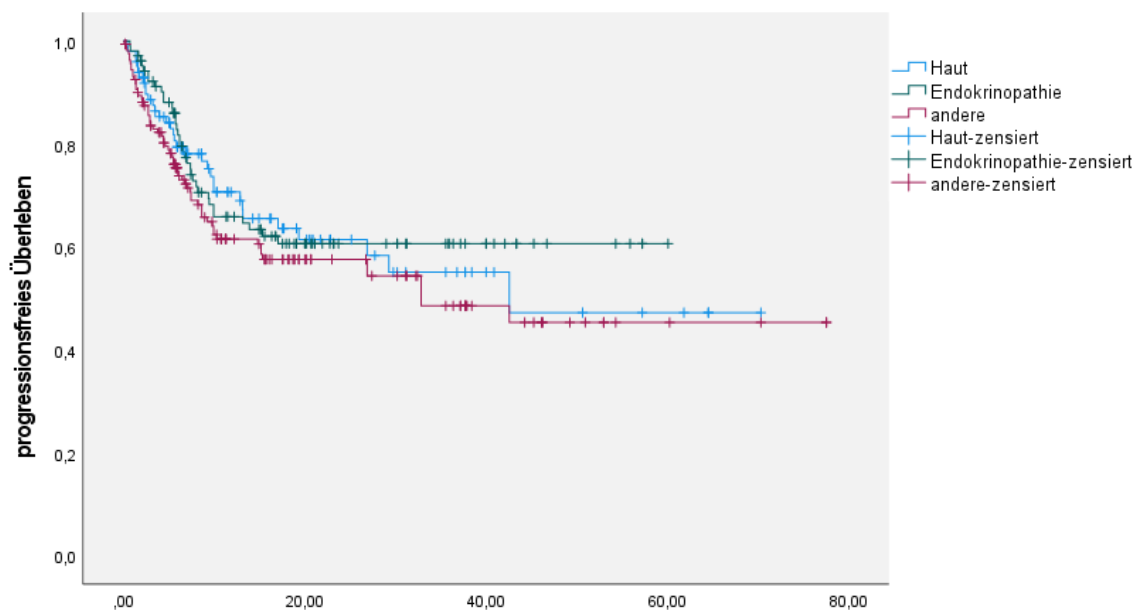


Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Art des irAEs

8.6.6 Art des irAEs nach Entität

Die 407 Fälle eines irAE sind zu 30,2% von Patienten mit der Erstdiagnose NSCLC (123 Fälle), zu 40,3% von Patienten mit der Erstdiagnose MM (164 Fälle). Zudem sind sie mit 120 Fällen zu 29,5 % von Patienten mit einer anderen Erstdiagnose betroffen (Einteilung siehe 8.1.2).

Da die Gruppe unterschiedlich viele Patienten umfassten (NSCLC- 198, MM- 147, andere- 192), sind die absoluten Zahlen der Fälle von irAE nicht vergleichbar. Daher wurde der Anteil der verschiedenen Arten von irAE prozentual bestimmt.

Es gab 123 Fälle von irAE bei den NSCLC Patienten, 164 Fälle bei den MM-Patienten und 120 bei den „anderen“ Patienten.

36,6% der bei den NSCLC vorkommenden irAEs waren Nebenwirkungen, die die Haut betrafen. Das waren 17,1% mehr als bei den Patienten mit Erstdiagnose MM (19,5%) und 9,9% mehr als bei der Patientengruppe „andere“ (26,7%).

Den größten Anteil an gastrointestinalen irAEs hatten die MM-Patienten mit 19,5%. Das waren drei Mal so viele Patienten als bei der Gruppe der NSCLC Patienten- bei ihnen machten die gastrointestinalen irAEs 6,5% der gesamten irAEs aus. Der Anteil betrug 13,3% bei der Patientengruppe „andere“.

Es sind ebenfalls die MM-Patienten, die den größten Anteil an Pankreatitis aufwiesen mit 5,5%. Es waren 3,5-fach weniger bei den NSCLC Patienten (1,6%) und 2,2-fach weniger bei den Patienten Gruppe „andere“ (2,5%).

Die restlichen irAEs wiesen ähnliche Frequenzen in den verschiedenen Patientengruppen auf- ca. 30% bei den Endokrinopathien, 8% bei Pneumonitis und 6% bei Hepatitis.

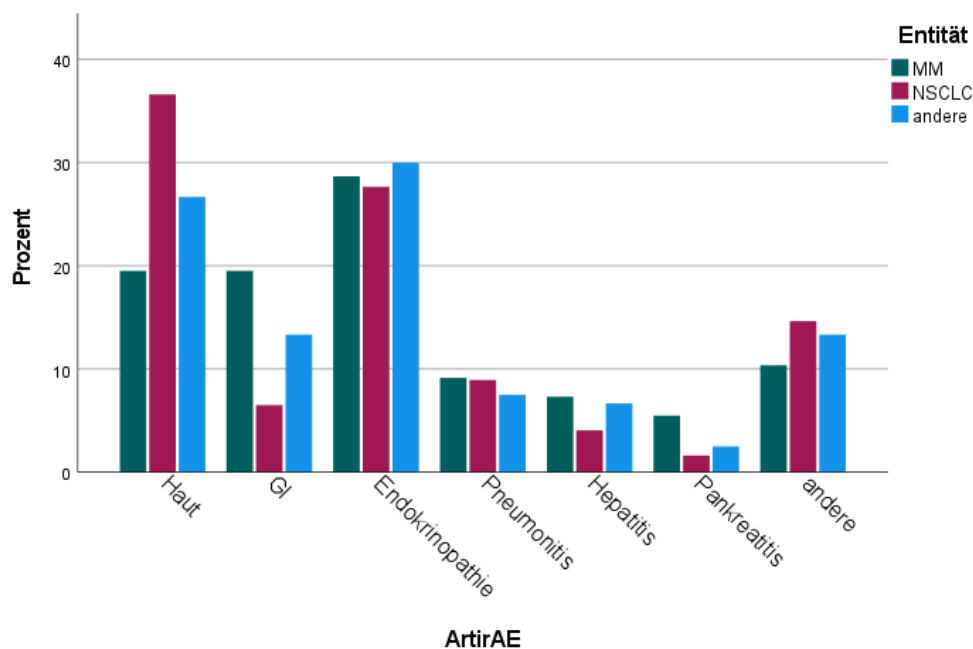


Abbildung 50: Anteil Entitäten an verschiedenen irAEs

8.6.7 Art des irAEs nach ICI-Therapie

Zur Analyse, welche Arten von irAEs für die verschiedene ICI-Therapien vorkamen, wurden die 407 Fälle erneut in zwei Gruppen geteilt: eine Gruppe erhielt einen PD-1/ PD-L1 Inhibitor als Therapie (260 Fälle) und die andere Gruppe bekam einen CTLA4 Inhibitor, eine Kombination aus zwei ICIs oder eine Kombination aus einem CI und einer Chemotherapie (147 Fälle).

Der größte Unterschied zwischen den beiden definierten Gruppen zeigte sich in der Anzahl der Nebenwirkungen, die die Haut betrafen. Während 26,8% der Patienten des Gesamtkollektivs ein irAE der Haut zeigten, waren es bei den Patienten unter PD-1/PD-L1 Therapie 30,8%. Insgesamt wurden bei den Fällen unter PD-1/PD-L1 Therapie häufiger Haut irAEs und Pneumonitis beobachtet. Der Rest des Kollektivs, der die restlichen Therapiemöglichkeiten zusammenfasste, zeigte prozentual mehr GI, Endokrinopathien, Hepatitis und Pankreatitis irAEs.

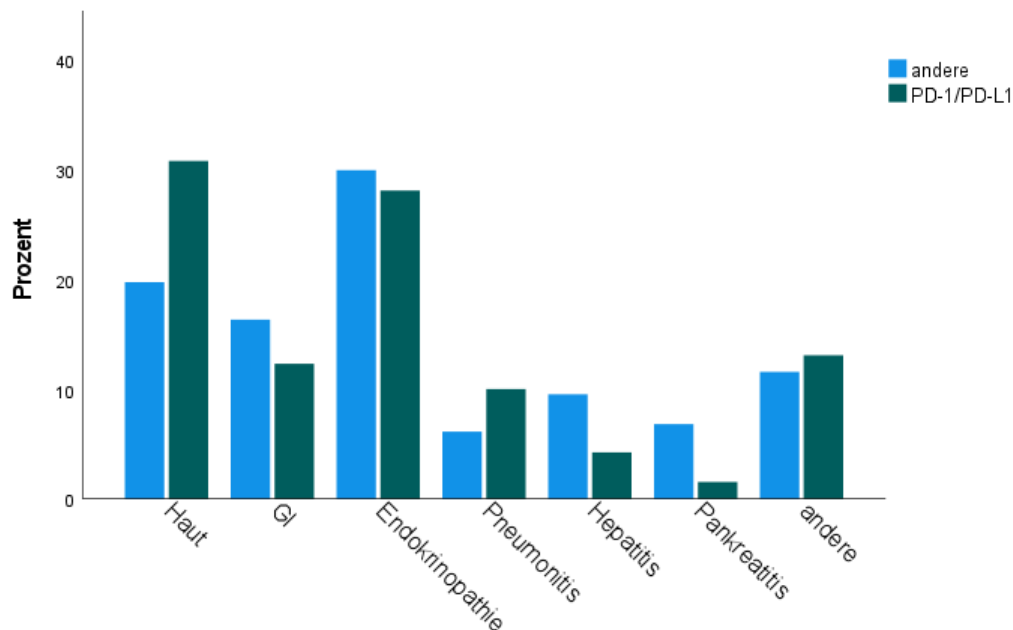


Abbildung 51: Anteil ICI-Therapie an verschiedenen irAEs

8.6.8 Onset irAE

Der Zeitabstand zwischen dem Datum des Beginns ICI-Therapie bis Einsetzen des irAEs wird als onset beschrieben. Dafür wurden die unter 8.6.3 festgelegten Gruppen verwendet.

Das mediane onset der irAE ist bei den Gruppen unterschiedlich. Während das mediane onset der Patienten mit Endokrinopathien (Hyper-, Hypothyreose, Hypophysitis, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperglykämie) bei 2,0 Monaten lag (95% CI 2,1-3,8), betrug der Wert bei den Patienten, die eine Pneumonitis erlebten 5,1 Monaten (95% CI 4,4-8,1) und war damit mehr als doppelt so lang.

Bei den übrigen Gruppen war der Zeitpunkt des medianen onsets ähnlich. Er betrug 1,6 Monate für irAEs der Haut (Exanthem, Pruritus), 1,8 Monate für Nebenwirkungen, die den Gastrointestinaltrakt der Patienten beeinflussten (Diarrhö, Kolitis, Duodenitis), 2 Monate für die Hepatitis Fälle und 1,7 Monate für Patienten mit Pankreatitis.

Die größte Variabilität des Zeitpunkts des onsets zeigt die Gruppe der Haut irAEs. Das Minimum (0 Monate) und Maximum (52,7 Monate) deckt eine Zeitspanne von 52,7 Monaten ab, in der beim ersten bzw. letzten Patienten ein irAE festgestellt wurde. Die kleinste Zeitspanne wurde bei den Patienten mit Hepatitis dokumentiert- sie liegt bei 13,1 Monaten (Minimum 0 Monate und Maximum 13,1 Monate).

Das späteste minimale onset verzeichnete ein Pankreatitis Patient mit 1,4 Monaten. Das späteste maximale onset lag bei 52,7 Monaten und wurde bei einem Patienten mit einem Haut irAE beschrieben.

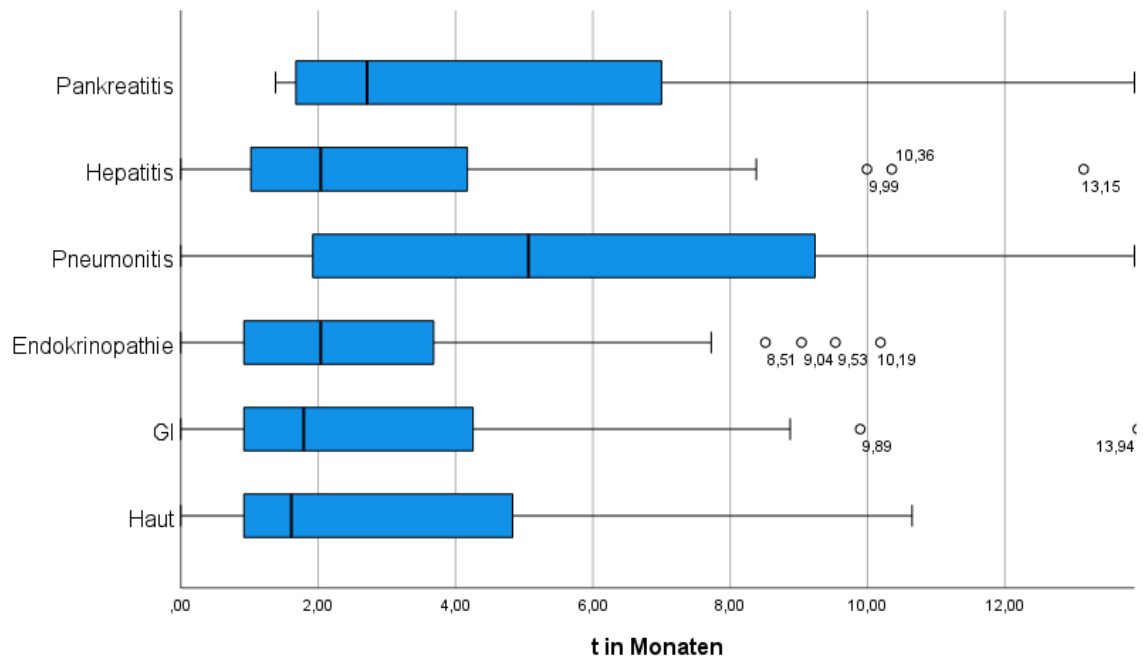


Abbildung 52: Onset der irAEs, Parameter: Art der irAEs

8.6.8.1 Entität

Im Vergleich der Entitäten- MM, NSCLC und Andere- zeigten sich in Bezug auf den Zeitraum zwischen Beginn der ICI-Therapie und Beginn des jeweiligen irAEs nur geringe Unterschiede des Medianwertes. Bei den NSCLC Patienten dauerte es durchschnittlich 2,5 Monate bis zum Beginn der Nebenwirkung, bei den MM-Patienten 1,8 Monate und bei der Gruppe „andere“ 2,4 Monate. Die kleinste Spanne zwischen Minimal- und Maximalwert zeigten die Fälle mit Erstdiagnose MM- bei ihnen Betrag der kleinste Wert 0 Monate und der größte Wert 20,7 Monate.

Ergebnisse

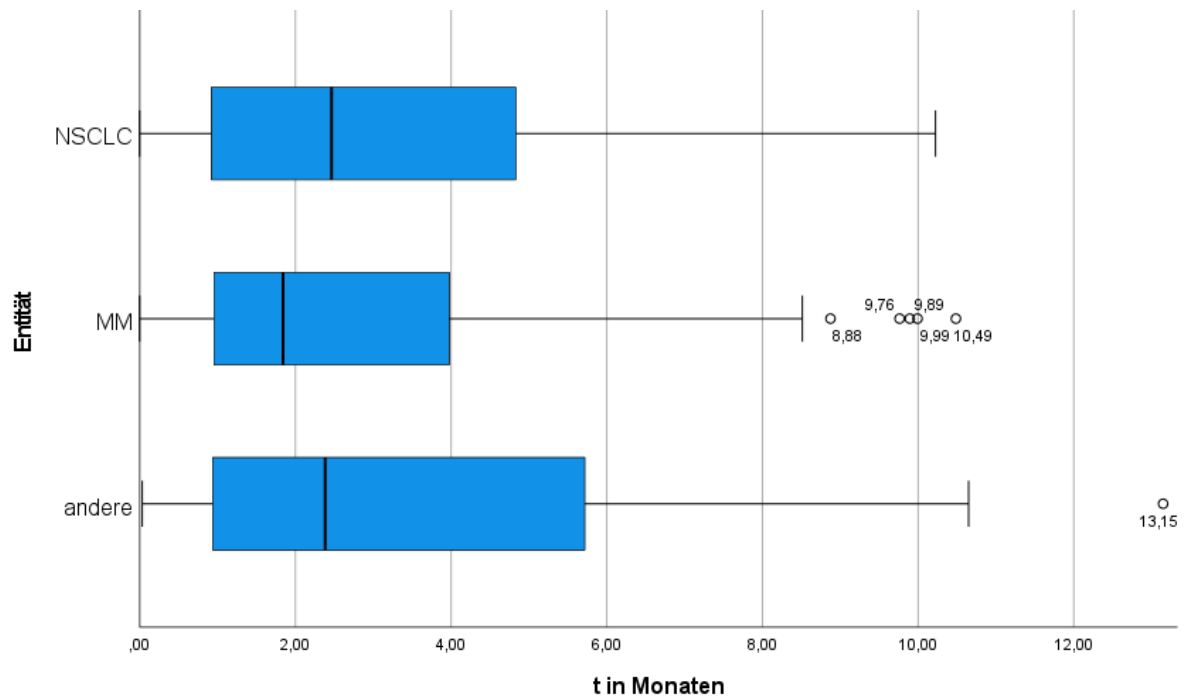


Abbildung 53: Onset der irAEs, Parameter: Entität

8.6.8.2 Wirkstoff

Analog zu der vorausgegangenen Analyse wurde das Gesamtkollektiv anhand des ICI Wirkstoffes getrennt, der zu den irAE Fällen führte. Das mediane Onset der irAEs war dabei bei den Fällen, in denen die Therapie aus PD-1/PD-L1 Inhibitoren bestand, mit 2,5 Monaten länger als der entsprechende Wert der Fälle, die eine andere Therapie erhielten (1,7 Monate). Auch die Varianz der Werte war größer, die Spanne betrug 52,7 Monate.

Ergebnisse

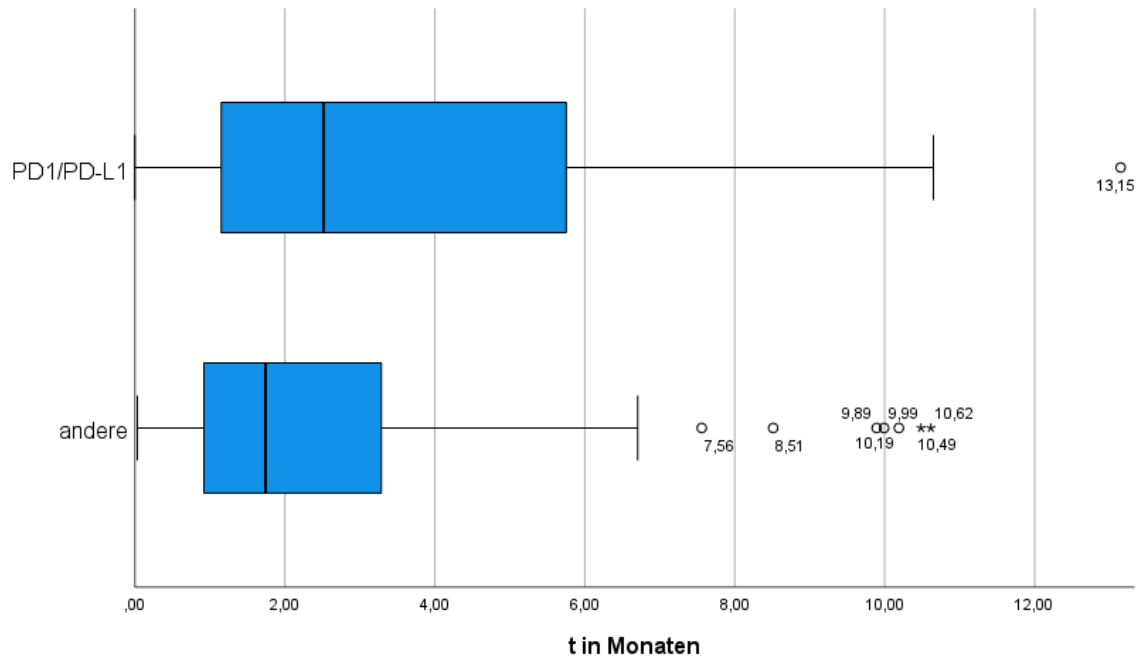


Abbildung 54: Onset der irAEs, Parameter: Wirkstoff

8.6.9 Resolution

Die Zeitspanne zwischen dem Einsetzen der irAE und dem klinisch dokumentierten Ende derselben irAE wurde in dieser Analyse als Resolution bezeichnet. Auch hier wurden die gleichen Gruppen analysiert wie in der Auswertung des onsets.

Diejenigen Patienten, bei denen kein Ende der irAE klinisch dokumentiert wurde, da zu Zeitpunkt des Datencuts (01.05.2021) die irAE noch nicht beendet war, wurden von der Analyse herausgenommen. Dieser Ausschluss betraf drei Patienten der Gruppe „Haut“ und vier Patienten der Gruppe „Endokrinopathien“.

Die mediane Länge der irAE unterschied sich in den verschiedenen Gruppen. Die größte mediane Länge wies die Gruppe der Endokrinopathien mit 2,4 Monaten auf. Es ist eben diese Gruppe, die auch die größte Variabilität der Zeit bis zur Resolution zeigt, zwischen der am schnellsten erfolgten bis zu der am längsten dauernden Resolution lagen 44,2 Monate.

Die zweitgrößten medianen Längen zeigten die Patienten mit Pneumonitis mit 1,9 Monaten und Hepatitis mit 1,8 Monaten. Die restlichen Gruppen der irAE ähnelten sich in ihrem Wert der medianen Länge der irAE: 1,4 Monate bei den Pankreatitis Patienten und 1,3 Monate bei den Patienten mit gastrointestinalen irAEs und Nebenwirkungen der Haut.

Die Zeit vom Beginn bis zum Ende der irAE zeigte bei den Endokrinopathie Patienten eine große Variabilität innerhalb der Gruppe. Im Gegensatz dazu war die Spanne zwischen dem

Minimum und Maximum bei den Patienten mit Exanthemen und Pruritus 1,6-fach kleiner (27,6 Monate), bei den Patienten mit Diarrhö, Kolitis, Duodenitis ca. ein Drittel so lang (13,7 Monate) und lag bei den restlichen Gruppen bei 7,9 Monaten (Hepatitis), 6,2 Monaten Pneumonitis) und 4,3 Monaten (Pankreatitis).

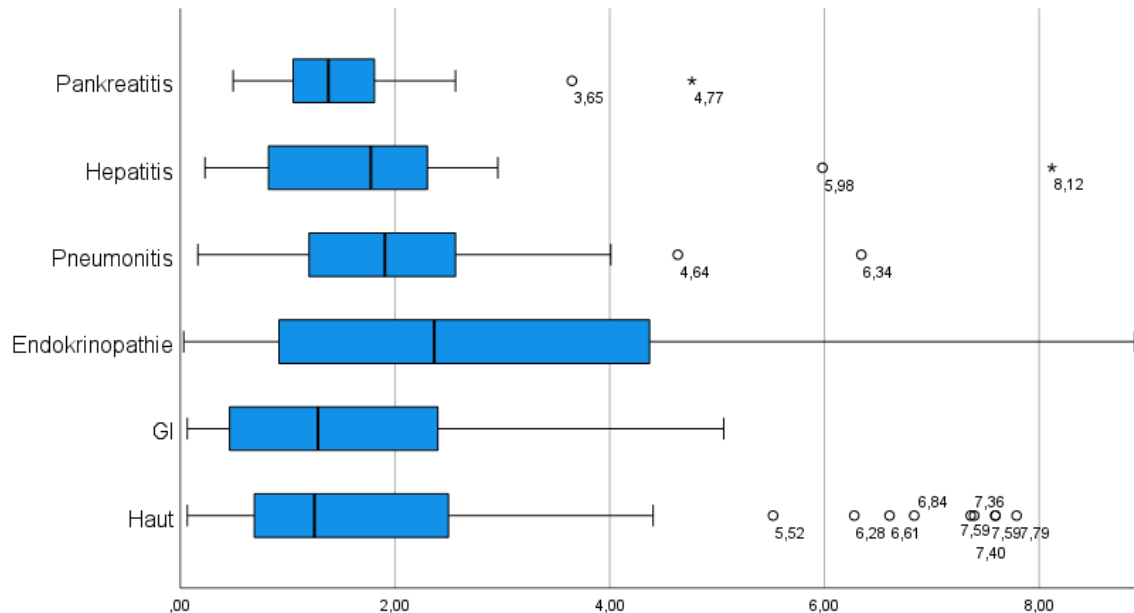


Abbildung 55: Resolution der irAEs, Parameter: Art der irAEs

8.6.9.1 Entität

Erneut zeigte die Analyse der Resolution der irAEs nach Entitäten getrennt keine Unterschiede zwischen den definierten Gruppen. Der Wert der medianen Resolution lag sowohl bei MM Fällen, als auch bei NSCLC und „andere“ bei circa 1,6 Monaten. Die größte Spanne zwischen Minimum und Maximum zeigten die MM-Patienten mit einer Varianz von 44,2 Monaten.

Ergebnisse

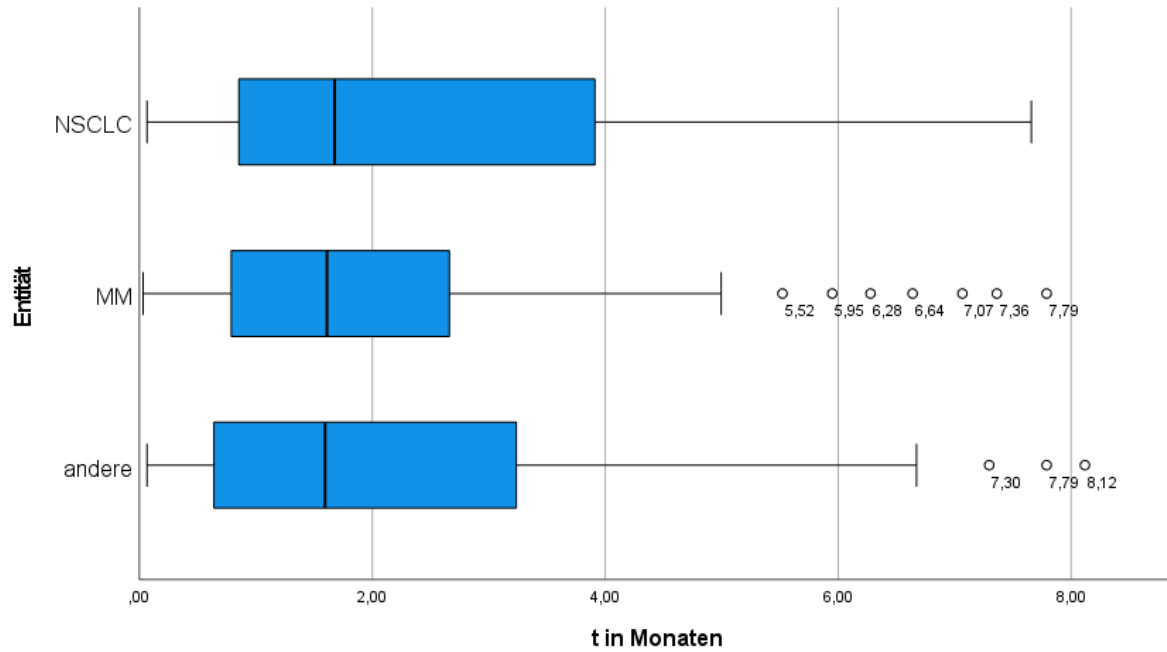


Abbildung 56: Resolution der irAEs, Parameter: Entität

8.6.9.2 Wirkstoff

Der Vergleich der Zeit bis zur Resolution der irAEs stellte heraus, dass es circa 0,3 Monate länger dauerte, bis die irAE Fälle beendet waren für die Patienten, die PD-1/PD-L1 Inhibitoren erhielten, als für den Rest des Gesamtkollektivs- vergleiche 1,4 und 1,7 Monate.

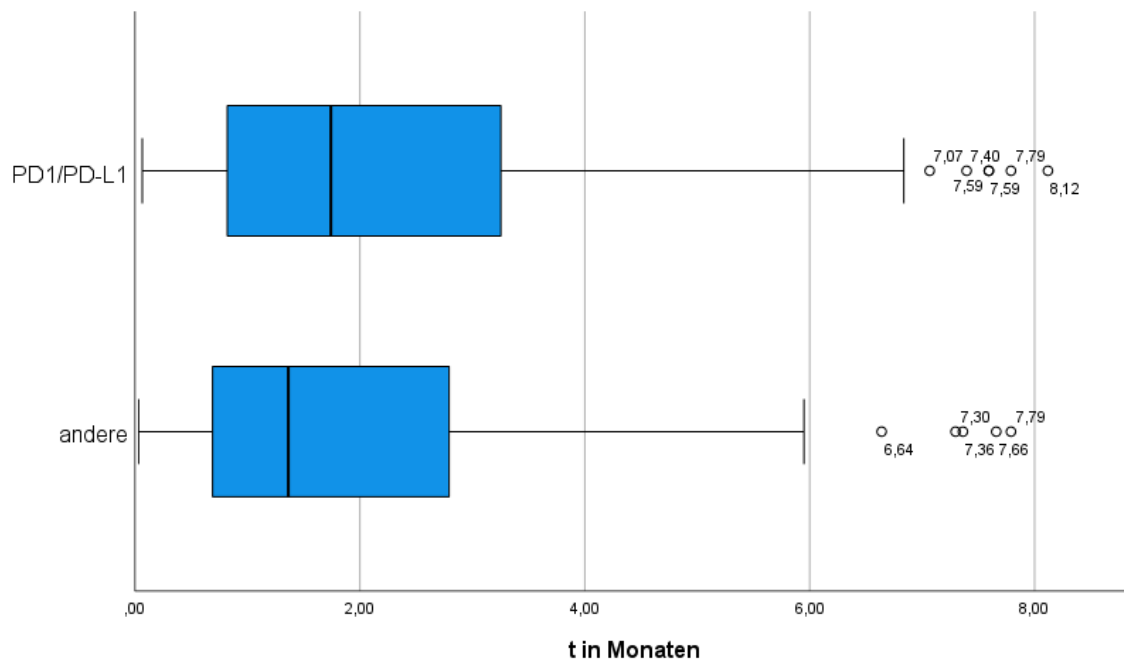


Abbildung 57: Resolution der irAEs, Parameter: Wirkstoff

8.6.10 Steroidgebrauch

Bei 161 (39,6%) der 407 dokumentierten Fällen eines irAE wurde ein Steroid als Therapie angewendet. Um die Dosis der Steroidtherapie vergleichbar zu machen, wurden die Dosisangaben in der Analyse in der Äquivalenzdosis für Glukokortikoide bezogen auf Prednisolon angegeben. Bei 21 Patienten wurde das Glukokortikoid topisch verwendet und es war somit keine Dosis bekannt, diese Patienten wurde folglich nicht mit ausgewertet.

Die Dosis schwankte zwischen den verschiedenen Patienten stark. Im Anschluss erfolgt eine Aufzählung der verschiedenen Dosen, die die Patienten erhielten jeweils in der Äquivalenzdosis: Ein Patient 6mg, ein Patient 8mg, acht Patienten 10mg, ein Patient 12mg, ein Patient 15mg, neun Patienten 20mg, ein Patient 25mg, drei Patienten 30mg, 15 Patienten 40mg, 18 Patienten 50mg, elf Patienten 60mg, vier Patienten 70mg, sieben Patienten 75 mg, zehn Patienten 80mg, sechs Patienten 90mg, 20 Patienten 100mg, zwei Patienten 110mg, drei Patienten 120mg, drei Patienten 140mg, fünf Patienten 150mg, drei Patienten 180mg, fünf Patienten 200mg, zwei Patienten 250mg und ein Patient 500mg. Die mediane Dosis für die 140 Patienten lag bei 70mg.

Bei fünf der Patienten wurde neben dem Glukokortikoid zusätzlich Infliximab als Therapie während des irAE eingesetzt.

Der prozentual höchste Einsatz von Glukokortikoiden konnte bei Patienten nachgewiesen werden, die eine irAE vom Grad 2 hatten. Sie machten drei Fünftel der Steroidverwendung aus (61,4%). Die zweithäufigste Gruppe für die Verwendung von Steroiden machten die Patienten aus, die eine Grad 3 irAE hatten (26,4%). Einen Anteil von ca. 5,7% machten jeweils Patienten mit Grad 1 und 4 aus und nur 0,7% ein Patient mit einem irAE Grad 5.

8.6.10.1 Gesamtüberleben

Bei der Analyse wurde der Einfluss der Steroidtherapie auf das Gesamtüberleben der 407 Fälle von irAE untersucht. 21 Fälle bekamen eine topische Steroidtherapie und wurden deswegen wegen fehlender Dosisangabe nicht mit in der Analyse berücksichtigt. 140 bekamen eine Steroidtherapie - 29 Fälle wurden wegen der Einstufung als lost to follow-up nicht mit in die Auswertung aufgenommen. 246 Fälle bekamen keine Steroidtherapie- 57 von ihnen waren lost to follow-up und wurden nicht analysiert.

Der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen war statistisch nicht signifikant laut log-rank Test (p-Wert=0,862). Das mediane Überleben lag bei den Patienten, die kein Glukokortikoid bekamen, bei 48,6 Monaten, bei den Patienten mit Steroidtherapie 4,1 Monate kürzer mit 44,5 (95% CI 34,1-55,0) Monaten.

Das 1-Jahresüberleben lag bei beiden Gruppen mit 80,2% (Steroid) und 78,0% (ohne Steroid) bei einem beinahe identischen Wert. Nach drei Jahren betrugen die Werte mit Steroid 56,6% und ohne Steroid 58,5%.

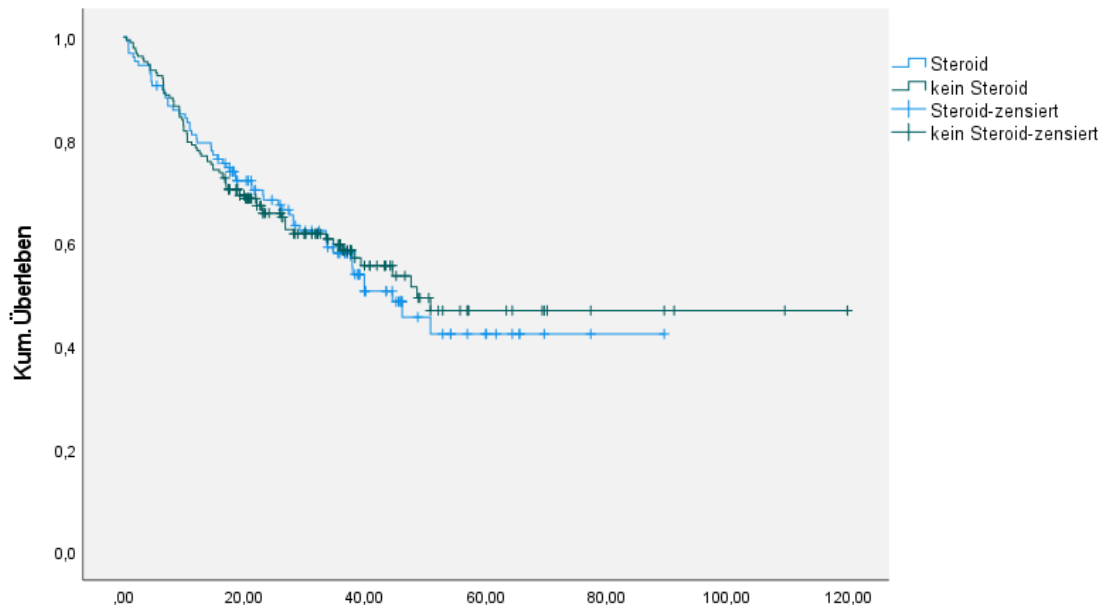


Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Steroidgebrauch

8.6.10.2 Progressionsfreies Überleben

Ähnlich wie bei der Analyse des Einflusses der Steroidtherapie auf das Gesamtüberleben wurden auch bei der Analyse des progressionsfreien Überlebens die 21 Fälle der topischen Steroidtherapie nicht in die Analyse aufgenommen. 140 Fälle bekamen eine Steroidtherapie, neun von ihnen wurden wegen der Einstufung als lost to follow-up nicht analysiert. 246 Fälle hatten keine Steroid Therapie, 24 waren lost to follow-up und wurden somit nicht in die Auswertung genommen.

Ebenso wie das Gesamtüberleben scheint auch das progressionsfreie Überleben nicht von der Steroidtherapie beeinflusst worden zu sein. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p-Wert laut log-rank Test 0,475).

Das mediane progressionsfreie Überleben mit Steroidtherapie lag bei 42,6 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben für die Fälle ohne Steroidtherapie ist undefiniert, da mehr als die Hälfte der Fälle zum Zeitpunkt des Datencuts am Leben waren.

Nach einem Jahr lebten 62,6% der Fälle mit Steroidtherapie und 65,4% der Fälle ohne Steroidtherapie, nach drei Jahren lagen diese Prozentzahlen bei 51,7% (mit Steroid) und 55,0% (ohne Steroid).

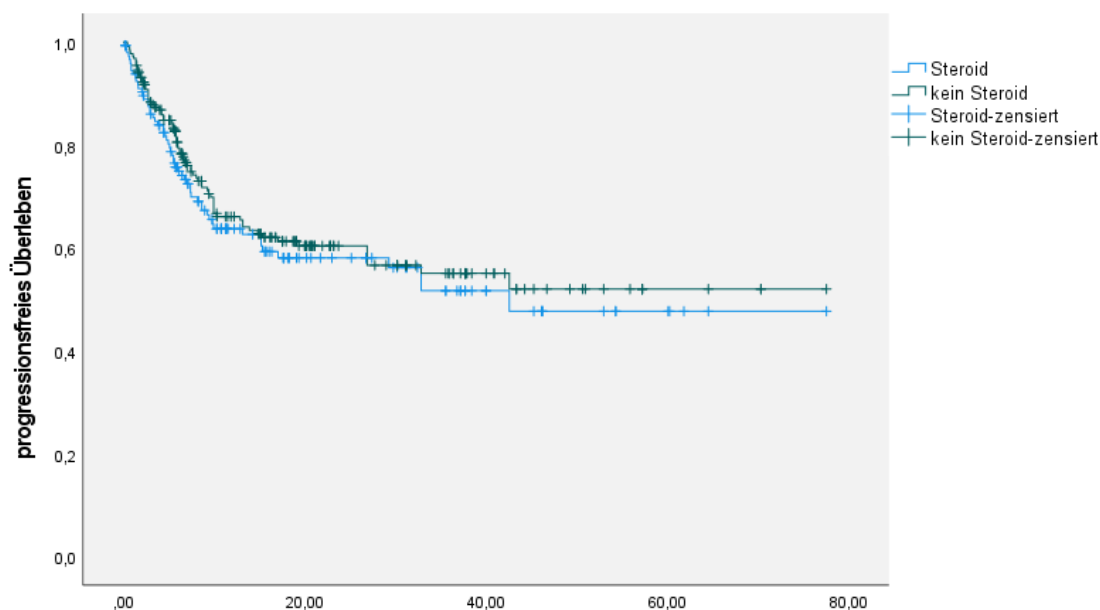


Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Steroidgebrauch

8.6.10.3 Best overall response

Im Vergleich der Patienten, die eine Steroidtherapie nach ihrer irAE erhielten, mit jenen Patienten, die keine Steroidtherapie erhielten, zeigten sich in Bezug auf das beste Ansprechen kaum Unterschiede. Die Patienten, für die kein bestes Ansprechen definiert war, werden nicht mit dargestellt.

Das häufigste beste Ansprechen nach irAE war PR und lag bei 45,0% mit Steroidgabe und 43,1% ohne Steroid. Darauf folgten bei den Patienten mit Steroidanwendung mit 19,3% PD, 17,1% SD, 11,4% mixed und 5% CR. Bei den Patienten, die kein Steroid appliziert bekommen haben folgte nach prozentualer Häufigkeit: 19,1% SD, 15,0% PD, 13,8% mixed und 6,1% CR.

Ergebnisse

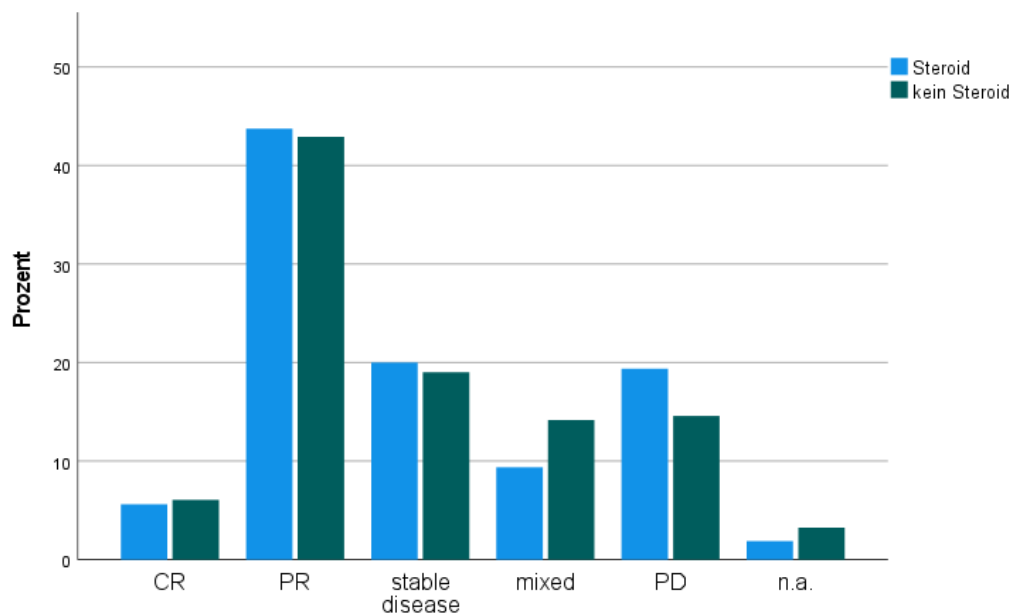


Abbildung 60: Bestes Ansprechen: Steroidtherapie

8.7 Therapieverlauf nach irAE

Im Folgenden wurde analysiert, welchen Einfluss das Vorkommen eines irAE auf den weiteren Therapieverlauf nahm. Bei zwei Fünfteln der vorgekommenen 407 irAEs wurde die Therapie daraufhin unterbrochen (171). Diese Pause der Therapie war bei 96 Fällen dauerhaft, 76 wiederum nahmen erneut eine ICI-Therapie auf. Diese wiederaufgenommene Therapie bestand bei 53 Fällen aus derselben Therapielinie, die zuvor unterbrochen wurde und bei 23 Fällen aus einer anderen Therapie.

	Pausiert 171	Nicht pausiert 236
Dauerhaft 96	Wiederaufnahme (temporär pausiert) 76	
	Gleiche 53	Andere 23

Tabelle 6: Therapieverlauf nach irAE

Alle Patienten, die eine andere Therapie- nach einer Unterbrechung der vorangegangenen Therapie- aufnahmen, hatten ein MM als Erstdiagnose.

8.7.1 Gesamtüberleben

Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: pausiert und nicht pausiert. 42 der 171 Fälle, bei denen die ICI-Therapie unterbrochen oder beendet wurde, waren als lost to follow-up anzusehen und wurden somit nicht mit analysiert. Bei der Patientengruppe der nicht pausierten Therapie (236) wurden 50 Patienten aufgrund ihrer Einteilung als lost to follow-up nicht mit in die Auswertung genommen.

Die verglichenen Gruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert lag laut log-rank Test = 0,597). Das mediane Überleben der Patienten ohne unterbrochene Therapie war mit 50,8 Monaten um 10,9 Monate länger als bei den Patienten mit unterbrochener Therapie (39,9 Monate, 95% CI 32,3-47,5).

Nach einem Jahr lebten 79,1% der Patienten, deren ICI-Therapie unterbrochen wurde und 78,3% der Patienten, die ihre Therapie weiterführten. Nach drei Jahren waren die Anteile der Patienten, die lebten erneut annähernd identisch- 55,8% mit Unterbrechung und 59,1% ohne Unterbrechung.

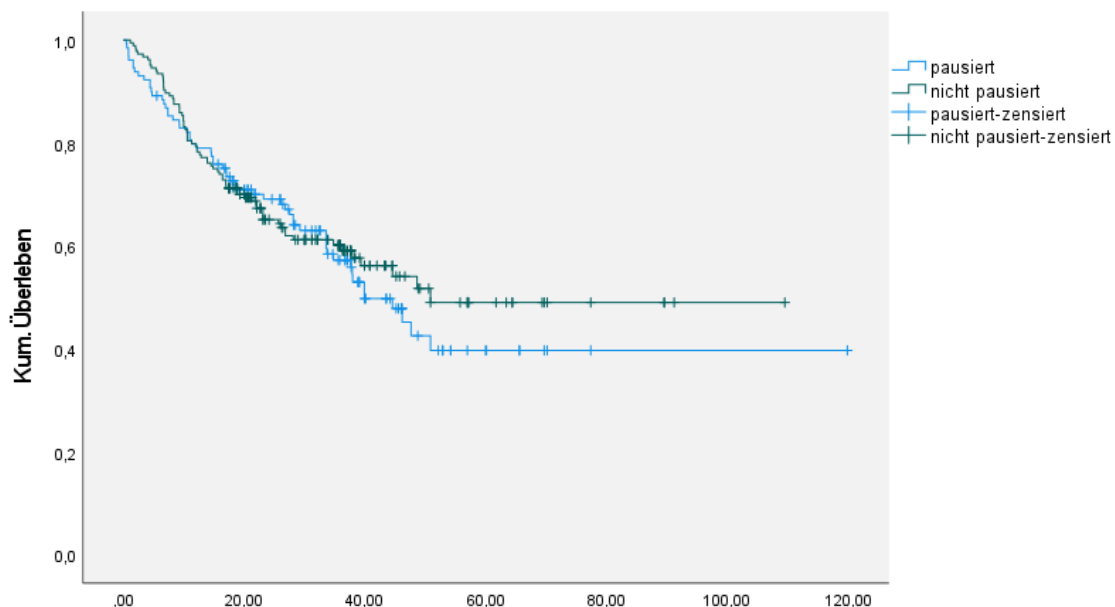


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Pausierung ICI-Therapie

Da die Analyse der zwei Gruppen- pausiert und nicht pausiert unter ICI-Therapie- keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies, wurde die Gruppe der pausierten Fälle wiederum in dauerhaft und temporär unterbrochene Fälle geteilt.

Die drei Gruppen in dieser Analyse bildeten somit die nicht pausierten, die dauerhaft und die temporär pausierten Fälle.

Diese Analyse ergab laut log-rank Test einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen (p -Wert= 0,005). Das mediane Überleben der Fälle, die unter ICI-Therapie nicht unterbrochen wurden, lag erneut bei 50,8 Monaten, da die Gruppe sich nicht verändert hat. Im Gegensatz war das mediane Überleben 17,1 Monate kürzer für die Fälle, die dauerhaft unterbrochen wurden. Für die temporär unterbrochenen Fälle ist kein medianes Überleben definiert, da zum Analyse Zeitpunkt mehr als 50% der Patienten lebten.

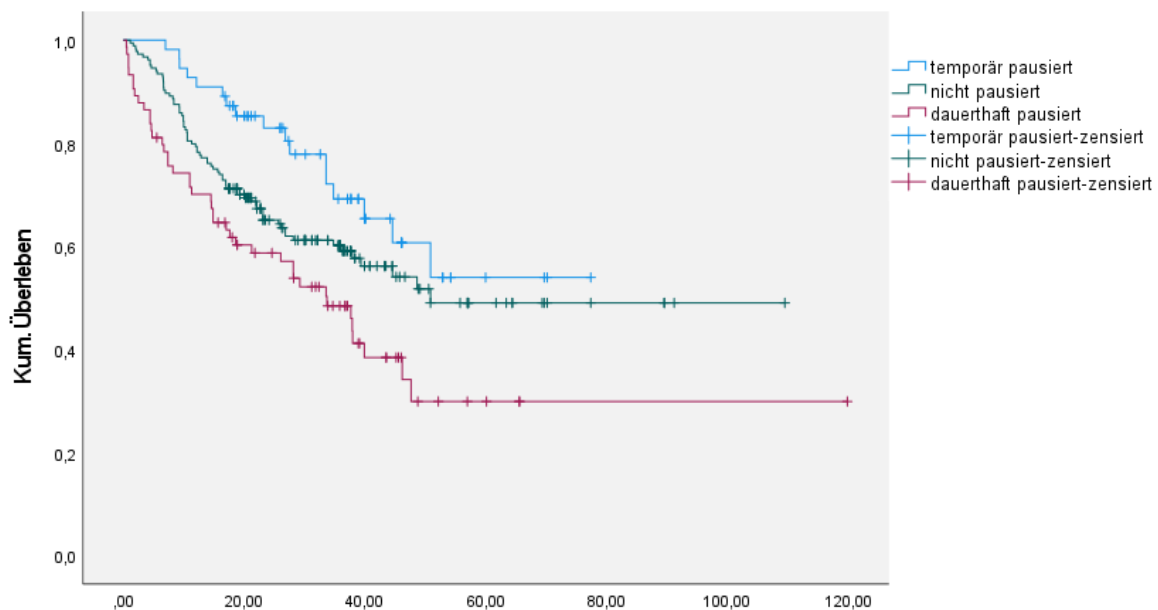


Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Pausierung ICI-Therapie (unterteilt)

8.7.2 Progressionsfreies Überleben

Auch zur Analyse des progressionsfreien Überlebens der irAEs wurden die Patienten mit Therapieunterbrechung und mit jenen ohne Unterbrechung ihrer ICI verglichen. 38 Patienten wurden als lost to follow-up eingestuft und somit nicht ausgewertet- 18 unterbrochene und 21 weitergeführte Fälle.

Die Gruppen lagen auch bei dieser Analyse nicht statistisch signifikant auseinander laut log-rank Test (p -Wert 0,331). Das mediane progressionsfreie Überleben der Fälle, die pausiert wurden, lag bei 32,8 Monaten (95% CI 18,2-47,5). Das mediane progressionsfreie Überleben der nicht pausierten Fälle ist undefiniert, da zum Zeitpunkt der Analyse mehr als die Hälfte der Patienten lebte.

Im Verlauf der ICI-Therapie waren nach einem Jahr 63,5% der Fälle mit Therapieunterbrechung und 65,6% der Fälle ohne Therapieunterbrechung ohne Progress und lebten. Nach weiteren zwei Jahren lagen diese Anteile weiter auseinander: 47,1% für die Fälle mit Therapieunterbrechung und 58,2% für die Fälle ohne Therapieunterbrechung- ein Unterschied von 11,1%.

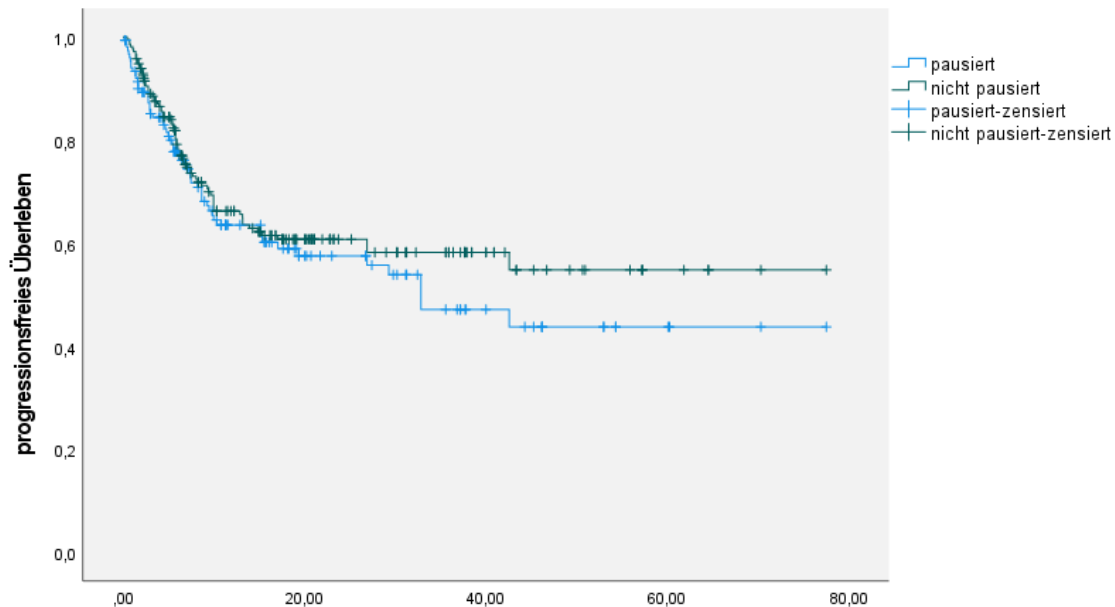


Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Pausierung ICI-Therapie

Analog zur Analyse des Gesamtüberlebens ergab die Auswertung des progressionsfreien Überlebens mit der Einteilung in zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Entsprechend wurde die Gruppe der pausierten Fälle erneut in dauerhaft und temporär pausierte Fälle geteilt.

Identisch zur Auswertung des Gesamtüberlebens mit drei Gruppen, resultierte aus der Analyse des progressionsfreien Überlebens mit einem p-Wert von $<0,001$ laut log-rank Test ein statistisch signifikanter Unterschied. Hierbei sollte jedoch die Überschneidung der Graphen zu späteren Beobachtungszeitpunkten ab ca. 45 Monaten beobachtet werden. Dort kann die Aussage nicht bestätigt werden, da eine Proportionalität hier nicht gewährleistet werden konnte.

Das mediane progressionsfreie Überleben war für dauerhaft pausierte Fälle mit 15,2 Monaten definiert. Bei den anderen beiden Gruppen wurde das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht. Die Kurven ließen ein längeres progressionsfreies Überleben für die nicht pausierten und temporär pausierten Fälle erkennen.

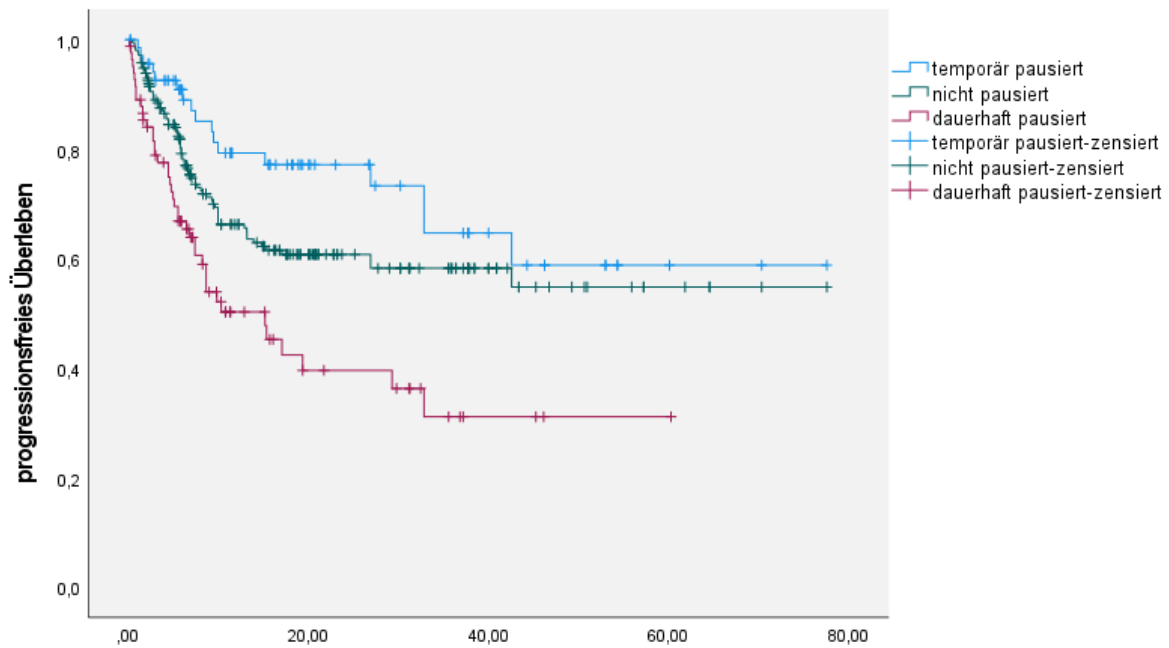


Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurven: progressionsfreies Überleben, Parameter: Pausierung ICI-Therapie (unterteilt)

8.7.3 Vorkommen weiterer irAEs

Im Anschluss an das Abklingen des irAEs der insgesamt 407 Fälle kam es bei 263 (64,6%) Fällen zu keinem weiteren Vorkommen eines irAEs. Bei den restlichen 144 (35,4%) wurde im Therapieverlauf erneut ein irAE dokumentiert.

Es wurden folgende drei Gruppen miteinander verglichen: temporäre Pausierung, dauerhafte Pausierung und keine Pausierung der ICI-Therapie im Falle eines irAEs.

Bei ähnlichen prozentualen Anteilen von 46,7% bzw. 40,3% bei temporärer bzw. keiner Pausierung kam es zu einem weiteren Vorkommen von irAEs. Im Vergleich wurden bei 53,3,0% bzw. 59,7% derselben Gruppen keine weiteren irAEs dokumentiert.

Im Gegensatz dazu zeigten die dauerhaft pausierten Fälle einen größeren Unterschied beim Vorkommen weiterer irAEs- 13,7% erlebten kein weiteres irAE, 86,3% der Fälle hingegen zeigten einen weiteren Fall von irAE.

Ergebnisse

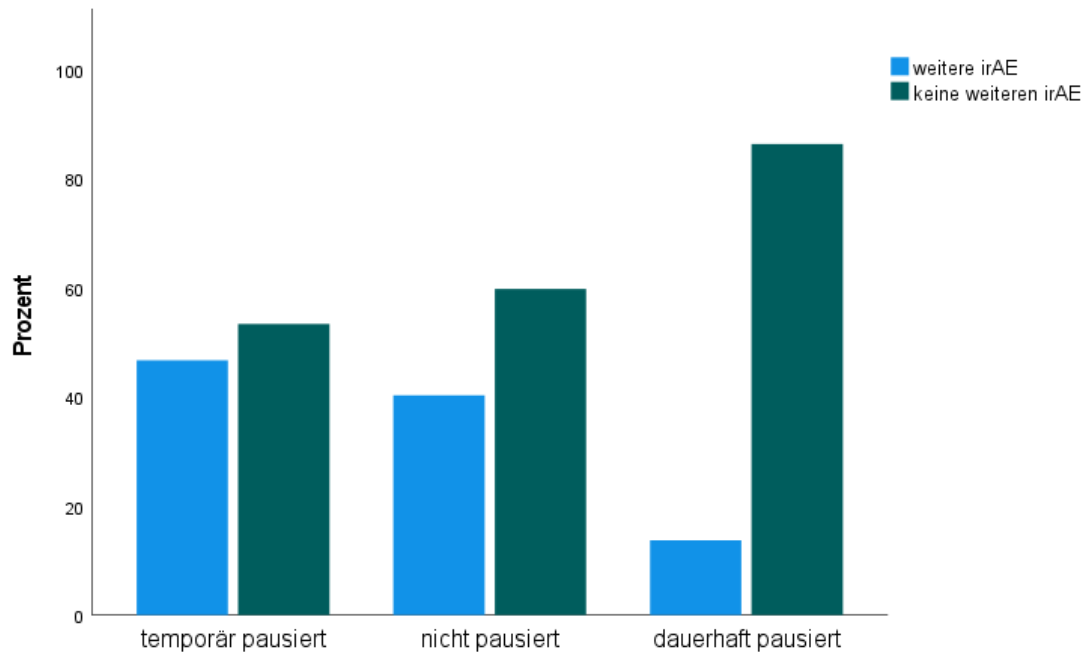


Abbildung 65: Vorkommen weiterer irAEs

Zur Untersuchung welchen Anteil die Arten von irAEs an den 144 Fällen ausmachten, bei denen ein weiteres irAE vorkam, wurden die prozentualen Anteile verglichen.

Die Auswertung zeigte, dass beide Gruppen einen identischen Anteil an Haut irAEs (26,6%) und ähnliche Anteile an Hepatitis (ca. 6,0%) und Pankreatitis (ca.3,5%) aufwiesen.

Im Fall, dass erneut ein irAE auftrat, machte die Gruppe der gastrointestinalen irAEs einen größeren Anteil aus- vergleiche 17,5% gegen 11,8% ohne weiteres iAE. Das gleiche galt für die Endokrinopathien- vergleiche 37,1% Anteil bei Vorkommen weiterer irAE gegen 24,3% beim keinem weiteren irAE Vorkommen.

Pneumonitis machte im Gegensatz einen kleineren Anteil der Fälle aus, die ein weiteres irAE im Verlauf zeigten (2,8%) und einen 4,2-fach höheren Anteil an den Fällen, die kein erneutes irAE aufwiesen (11,8%).

Ergebnisse

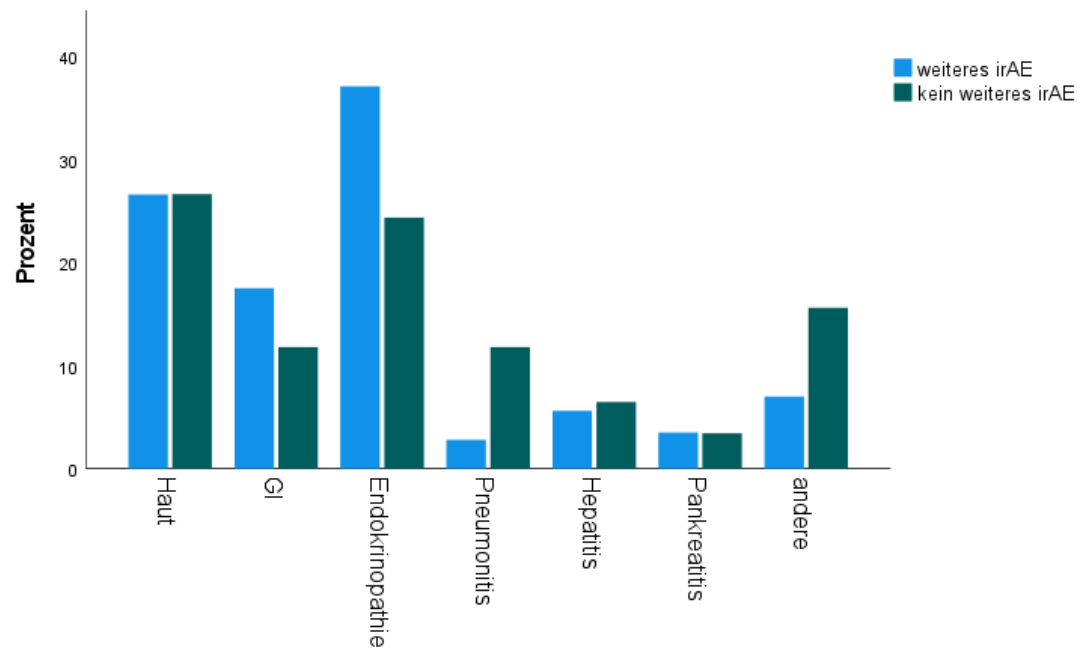


Abbildung 66: Vorkommen weiterer irAEs, Parameter: Entitäten

9 Diskussion

9.1 Studienpopulation

Die Stichprobe der Studienpopulation wurde gewählt durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz. Der Einschluss der Patienten erfolgte, da diese Patienten im festgelegten Zeitraum von 2011-2021 eine ICI-Therapie an der Universitätsmedizin Mainz erhielten. Dabei wies das entstandene Kollektiv einen größeren Anteil an Männern auf. Sie machten insgesamt 63,5% aus. Vergleichbare Studien zeigten eine ähnliche Geschlechterverteilung. [47]

Die Auswertung der Patienten beinhaltete wie bereits und unter 8.1 aufgezählt verschiedene Entitäten und ICI-Therapien. Große Metastudien wie Zhou et al definierten übereinstimmende Einteilung der Entitäten in NSCLC, MM und andere. [93] Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist dabei größer. Zukünftige Auswertungen einzelner Behandlungszentren wie der Universitätsmedizin Mainz könnten- mit dem unter 8.1.4 gezeigten jährlichen Anstieg der Patienten, die mit ICIs behandelt werden- einzelne Entitäten bzw. ICI-Gruppe herausarbeiten. Die Vergleichbarkeit würde somit ansteigen. Um jedoch in dieser Analyse eine gewisse Studienpopulationsgröße zu wahren, wurden diverse Entitäten und ICI-Therapien eingeschlossen.

Ein Ungleichgewicht war bei der Art der ICI-Therapie zu beobachten. Es zeigte sich ein übermäßig großer Anteil an Patienten, die einen PD-1/PD-L1 Inhibitoren erhielten. Im Vergleich dazu zeigten sich deutlich weniger Patienten, die eine Therapie mit CTLA4-Inhibitoren oder andere Therapie bekamen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass 198 Patienten (36,9%) dieser Studie mit der Erstdiagnose NSCLC eingeschlossen wurden, die zum Großteil mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren behandelt wurden.

Darüber hinaus variierte die Therapielinie, in der die Erstgabe ICI erfolgte stark (bis zu 9 Therapielinie). Es wäre für zukünftige Auswertungen zielführend nur Patienten auszuwerten, die ICI als Erst- oder Zweitlinien Therapie erhielten. Auch hier wurden die Patienten trotzdem mit aufgenommen, um die Größe des Patientenkollektivs zu wahren und vergleichbar zu machen.

9.2 Klinische Einflussfaktoren

9.2.1 irAEs

OS und PFS

Die unter Ergebnisse herausgestellten klinischen Endpunkte der Studie werden im Folgenden tabellarisch zusammengefasst. Dabei wird insbesondere der Unterschied für OS und PFS beim Vorkommen von irAEs aufgezeigt.

	OS in Monaten		PFS in Monaten	
	irAE	Kein irAE	irAE	Kein irAE
Geschlecht				
<i>Männlich</i>	46,1	6,8	29,3	0,5
<i>Weiblich</i>	42,0	6,5	-	3,5
Entität				
<i>NSCLC</i>	38,0	5,8	37,9	3,1
<i>MM</i>	-	21,5	-	11,2
<i>Andere</i>	27,5	6,2	19,4	4,0
Erste ICI Applikation				
<i>Therapielinie 1</i>	42,0	8,5	37,9	5,8
<i>Therapielinie 2</i>	27,5	6,3	15,4	3,5
<i>Therapielinie >2</i>	-	6,0	42,6	2,6
Wirkstoff bei erster ICI Applikation				
<i>PD-1/PD-L1 Inhibitor</i>	37,6	6,8	32,8	3,8
<i>andere</i>	48,6	5,5	-	4,8
Alter bei erster ICI Applikation				
<i><65 Jahre</i>	48,6	6,4	42,8	2,8
<i>>65 Jahre</i>	39,3	7,3	32,8	4,5

Tabelle 7: Auswirkung irAE auf OS und PFS

Analog zu anderen vergleichbaren Studien und Metaanalysen scheint auch das Patientenkollektiv der Universitätsmedizin die These zu unterstreichen, dass das Vorkommen von irAEs ein längeres OS und PFS wahrscheinlicher macht.

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse zeigte sich das Vorkommen eines irAEs mit einem p-Wert von jeweils $<0,001$ und einem HR von 3,25 (95% CI, 2,52-4,19) für OS bzw. einem HR von 3,15 (95% CI 2,44-4,05) für PFS als größter Einflussfaktor auf das Überleben bzw. auf das progressionsfreie Überleben der Patienten.

Das mediane Gesamtüberleben für die Patienten mit einem irAE lag bei 42,0 (95% CI 34,1-50,0) und wiederum bei 6,8 (95% CI 5,4-8,2) Monaten ohne das Auftreten eines irAEs.

Vergleichbar verhielten sich die Werte bei der Berechnung des PFS. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit irAE lag bei 37,9 Monaten und ist damit knapp 10-mal länger als das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten ohne irAE. Dieses betrug 3,8 (95% CI 3,0-4,7) Monate. Entsprechende gepoolte Analysen, die ebenfalls diverse Entitäten und Arten von irAEs beinhalteten, ergaben ebenfalls ein längeres OS (HR 0,54, 95% CI 0,44–0,66) und PFS (HR 0,57, 95% CI 0,47–0,68). [94] Diese großangelegten Metanalysen wiesen darauf hin, dass die meisten Studien, die in die Auswertung einfließen, Patienten abbildeten, die eine Therapie mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren bekamen. Das Mainzer Patientenkollektiv bestand analog dazu zu 79,5% aus Patienten, die als initiale ICI-Therapie einen PD-1 Inhibitor erhielten.

BR

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit stellte dar, ob das Vorkommen eines irAEs das BR der Kohorte beeinflusste. Der Vergleich zur Literatur zeigte, dass ein Großteil der Veröffentlichungen nicht die Einteilung in die komplette Remission (complete response= CR), die partielle Remission (partial response= PR), die stabile Erkrankung (stable disease= SD), das gemischte Ansprechen (mixed response) und die progrediente Erkrankung (progressive disease= PD) wählte, sondern stattdessen die overall response rate (ORR) nutzten. Die ORR setzt sich zusammen aus der CR und PR. Dabei zeigte sich in der Literatur ein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert von 0,02) der ORR der Patienten mit irAE (30,6%) und der ORR der Patienten, die während der Behandlung kein irAE erlebten (12,3%). Diese Studie bezog sich auf Patienten, die Kopf und Hals Karzinome erlitten. [101] In der Auswertung der Mainz Patienten machten diese 12,8% der gesamten Kohorte aus. Die größten einheitlichen Gruppen dieser Auswertung waren die Patienten mit der Erstdiagnose NSCLC (36,9%) oder MM (27,4%). Darüber hinaus erhielten 79,5% der Mainzer Patienten einen PD-1/PD-L1 Inhibitor als primäre ICI-Therapie. Besser vergleichbar scheint daher eine Studie zu sein, die MM oder NSCLC Patienten abbildete, die einen PD-1/PD-L1 Inhibitor bekamen. Eine derartige Studie war die Veröffentlichung von Toi et al im Jahr 2018. Das kleine Patientenkollektiv (n=70) bestand aus Patienten mit NSCLC, die eine Nivolumab Therapie erhielten. Interessanterweise stellte die Studie- ähnlich zu dieser

Auswertung- auch Patienten dar, die bereits eine oder mehrere vorangegangene Chemotherapien erhielten. Toi et al fanden heraus, dass die ORR mit irAE bei 57% lag. Hingegen ergab sich eine ORR von 12% ohne das Vorkommen eines irAE. [102] Das Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Mainz zeigte im Falle eines irAE ebenfalls eine bessere ORR (44,5% irAE, 22,6% kein irAE). Insgesamt zeichnete sich ab, dass das Auftreten eines irAE nicht nur ein längeres OS und PFS mit sich zog, sondern sich entsprechend dazu auch positiv auf das ORR auswirkte. Dabei zeigte sich im Vergleich mit anderen Studien kein einheitlicher Wert für den Anteil des ORR.

Weitere Auswirkungen

Die vorangegangenen Auswertungen und Schlussfolgerungen bezogen sich dabei auf alle eingetretenen irAEs. Die 263 (49,0%) Patienten, bei denen ein irAE dokumentiert wurde, zeigten insgesamt 407 Fälle einer dokumentierten Nebenwirkung. Diese repräsentieren verschiedene Schweregrade, Lokalisationen, onsets und Resolutionen.

Die 407 Fälle an irAEs sind daher teilweise doppelte Patienten, da zum einen mehrere irAEs pro ICI-Therapie vorkamen und andererseits auch mehrere irAEs bei Patienten dokumentiert wurden, die nicht nur ein, sondern evtl. mehrere verschiedene ICIs in unterschiedlichen Therapielinien erhielten. In zukünftigen Auswertungen größerer Studiengruppen sollte daher im Voraus gefiltert werden, welche Art ICI-Therapie ausgewertet wird, um somit pro Patienten nur eine Therapielinie auszuwerten. Die 407 Fälle wurden daher nur für die Darstellung der irAEs genutzt (8.6) und flossen nicht in die Auswertung von OS und PFS unter 8.2- 8.5 ein. Für diese wurde nur berücksichtigt, ob der jeweilige Patient ein irAE erfuhr.

Schweregrad

Da bereits dargestellt wurde, dass das Vorkommen von irAEs eine positive Auswirkung auf die Studienendpunkte OS, PFS und ORR zeigte, stellten sich viele Studien darüber hinaus die Frage, ob der Schweregrad der Nebenwirkung ebenfalls einen positiven Effekt auf das Überleben und Ansprechen der Patienten hat. Weil irAEs durch einen Prozess der Immunaktivierung unter ICI-Therapie entstehen, bei welchem erschöpfte Immunzellen aktiviert werden und dabei nicht nur die Tumorzellen, sondern auch normales Gewebe angreifen, könnte man also schlussfolgern, dass ein stärkeres irAE ein besseres Ansprechen bedeutet. Im Vergleich von milden/moderaten (Grad 1,2) zu severe (Grad 3-5) irAEs zeigte sich hingegen in Studien und Metaanalysen kein signifikanter Vorteil für OS und PFS bei schwergradigen irAEs. Im Gegenteil: Diese Auswertungen konnten nur einen positiven

Einfluss auf das Überleben beweisen, falls ein mildes/moderates irAE dokumentiert wurde. Ein schwergradiges irAE bedeutete kein längeres OS und nur mit einer marginalen Signifikanz ($p=0,045$) ein längeres PFS. [93] Die Untersuchung der Mainzer Patienten kam zu vergleichbaren Ergebnissen. Der Vergleich derselben Gruppen- Grad 1 und 2 gegen Grad 3-5- zeigte statistisch keinen signifikanten Vorteil für das OS ($p\text{-Wert}= 0,571$) oder das PFS ($p\text{-Wert}= 0,571$).

Grad 3-5 Nebenwirkungen machten bei der Mainzer Kohorte 12,8% aller dokumentierten irAEs aus. Vergleichbare Publikationen kommen auf eine fast identische Inzidenz von severe irAEs mit rund 12,9% aller irAE Fälle der Kohorte. [103] Die meisten severe irAEs (Grad 3-5) verzeichnete die Gruppe der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Grad 5 irAEs kommen selten vor, auch hier wurden sie nur bei einem Patienten mit Pneumonitis dokumentiert.

Dosis

Ein weiterer potenziell bedeutsamer Faktor für das Vorkommen von irAEs sowie den Einfluss auf Überleben und Ansprechen ist die Dosis des jeweils verwendeten ICIs. Entsprechende Studien fanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer höheren applizierten Dosis bei Behandlung mit CTLA4-Inhibitor Ipilimumab und längerem OS. Dabei wurden mit steigender Dosis auch mehr irAEs dokumentiert. [104] Dementgegen schien eine Dosisescalation keinen Einfluss auf das Auftreten von irAEs bei der Behandlung mit PD-1/ PD-L1 Inhibitoren zu haben. Bei der Auswertung der Mainzer Patienten wurden keine Dosisangaben der jeweiligen Therapielinie dokumentiert. Sicherlich sollte daher bei zukünftigen Dokumentationen und Auswertungen dieser und weiterer Patienten, die nach dem Datencut dieser Studie eine ICI-Therapie erhielten, eine Dosisangabe erfolgen. Jedoch ist es fraglich, ob es in dieser Auswertung einen signifikanten Unterschied gezeigt hätte, da der Großteil der Patienten einen PD-1/ PD-L1 Inhibitor erhielt.

Art des irAEs

Die Literatur zeigte zudem, dass die Art des irAEs unterschiedlich zu sein scheint je nach verwendetem ICI, da es von dem Signalweg abhängig ist, auf den das jeweilige ICI abzielt. Dabei mussten zunächst die möglichen irAEs skizziert werden, um sie daraufhin zu vergleichen. Insgesamt zeigte die Auswertung durch Khoja et al von 48 Studien mit insgesamt 6938 Patienten die am häufigsten aufgetretenen irAEs unabhängig des ICIs. Die häufigsten irAEs waren endokrinologische, gastrointestinale, Lungen-, Haut- und muskuloskelettale Nebenwirkungen. [73] Ähnlich dazu zeigten sich bei der Mainzer Kohorte

folgende irAEs am häufigsten (in absteigender Reihenfolge): Endokrinologische, Haut-, gastrointestinale, Lungen-, Leber-, und Pankreas-Nebenwirkungen. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass Auswirkungen auf die Leber sowie das Pankreas in Khojas et al Auswertung unter gastrointestinale irAEs gezählt wurden.

Der Vergleich zwischen der Klasse der ICIs bewies laut Kohja et al, dass Patienten, die mit CTLA4-Inhibitoren behandelt wurden, öfter Colitis, Hypophysitis und Exantheme aufwiesen und sich Pneumonitis, Hypothyreose, Arthralgien und Vitiligo eher bei der Behandlung mit PD-1 Inhibitoren zeigten. [73] Diese These bei der Mainzer Kohorte zu untersuchen war erschwert, da 427 der 537 Patienten- 79,5%- als initiale ICI-Therapie einen PD-1 Inhibitor bekamen. Hingegen waren es indes 15 (2,8%) Patienten, die einen CTLA4- Inhibitor als erste ICI-Therapie erhielten. Die einzig mögliche Parallele, die sich ziehen ließ, ist die Tendenz zum häufigeren Auftreten von Pneumonitis bei PD-1/PDL1-Inhibitor Therapie im Vergleich zu der Gruppe, der „anderen“ ICI-Therapien.

Es zeigte sich also, dass die Inzidenz von irAEs aller Grade bei den Patienten der Universitätsmedizin Mainz ähnlich derer von Khoja et al schien, die einen Querschnitt durch multiple Entitäten und ICI-Therapien zeigte. Um abschließend eine ungleiche Verteilung zwischen den verschiedenen ICIs zu beweisen, sollte diese Studie perspektivisch mit anderen Behandlungszentren verglichen bzw. durch die Rekrutierung weiterer Patienten erweitert werden. In zukünftigen retrospektiven Auswertungen in Mainz könnte somit die Fallgröße der Patienten unter CTLA4-Inhibitoren erhöht werden.

Andere Veröffentlichungen und auch die Metanalyse von Khoja et al konnten zudem feststellen, dass das Auftreten und die Häufigkeiten bestimmter irAEs auch von der zugrundeliegenden Tumorerkrankung der Patienten abhingen. Dabei verglichen sie MM, NSCLC und RCC. Nachfolgend werden insbesondere MM und NSCLC mit der Mainzer Kohorte verglichen, da sie einen Großteil des Gesamtkollektivs ausmachten. Sowohl diese Auswertung als auch die Metaanalyse zeigten bei MM eine höhere Prävalenz an gastrointestinalen (Kolitis und Diarrhö) irAEs. Den größten Anteil an gastrointestinalen irAEs hatten die Mainzer MM-Patienten mit 19,5%. Dabei ist es in beiden Auswertungen zu unterstreichen, dass CTLA4- Inhibitor (Ipilimumab) Behandlung vor allem bei der Diagnose eines Melanoms durchgeführt wurde. Doch Khoja et al fanden unabhängig der CTLA4 Studien, dass auch unter PD-1 Inhibitor Therapie ein statistisch signifikant höheres odds ratio (OR) für die Inzidenz von Haut und gastrointestinalen irAEs bei MM im Vergleich zu NSCLC existiert.

Verlauf irAES

Zuletzt ist es für den Behandler essenziell das Auftreten, den Verlauf und das Abklingen bestimmter ICI-induzierter irAEs zu kennen, um mögliche Muster festzustellen und somit die Behandlung dementsprechend anzupassen. Mögliche Einflussfaktoren waren wiederum Art und Dosis der ICI-Therapie und zugrundeliegende Tumorerkrankung.

Die Literatur zeigte, dass Nebenwirkungen der Haut (Median 2-6 Wochen) und gastrointestinale irAEs (Median 6-7 Wochen) unter ICI-Therapie den kürzesten Zeitraum bis zum onset hatten. [92] Die Auswertung der Mainzer Kohorte stimmte mit dieser Feststellung überein. Das mediane onset betrug 6,4 Wochen für irAEs der Haut (Exanthem, Pruritus), 7,2 Wochen für Nebenwirkungen, die den Gastrointestinaltrakt der Patienten beeinflussten (Diarrhö, Kolitis, Duodenitis). Obwohl die meisten irAEs in den ersten 14,8 Wochen nach Therapiestart auftauchten, belegte die Metanalyse von Tang et al eine große Varianz von onsets. Die maximale Zeit bis zum Auftreten eines irAE betrug drei Jahre.

Auch die Gruppe mit der längsten medianen Zeit bis zur Resolution deckte sich. Die größte mediane Länge wies die Gruppe der Endokrinopathien mit 9,6 Wochen auf. Es ist eben diese Gruppe, die auch die größte Variabilität der Zeit bis zur Resolution zeigte. Zwischen der am schnellsten erfolgten und der am längsten dauernden Resolution lagen 44,2 Monate. Die verzögerte Diagnose endokriner irAE kann unter anderem durch überschneidende Symptome mit fortgeschrittener Tumorerkrankung wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit erklärt werden. [105]

Dabei sollte sich die Frage stellen, welche weiteren Umstände zu derart großen Varianzen von onset und Resolution bei dieser und vergleichbaren Studien führten. Der Zeitpunkt der Datenerfassung und Erfahrungsberichte anderer Zentren und Behandler waren bedeutsame Gesichtspunkte. So stellten Tang et al fest, dass die Inzidenz von irAEs in Studien, die vor 2017 publiziert wurden, niedriger war als die Inzidenz bei Publikationen nach 2017 (58,5% und 76,9%). [92] Die Datenerfassung der Mainzer Patienten repräsentiert Patienten, die eine ICI-Therapie zwischen 2011 und 2021 erhielten. 49,0% der Patienten zeigten im Therapieverlauf ein irAE. Demzufolge lässt sich bei einem längeren Beobachtungszeitraum und mit mehr Erfahrungsberichten und Publikationen eine genauere Erfassung der irAES und ihres Verlaufs erwarten. Schlussendlich stützte sich auch die retrospektive Auswertung der Mainzer Patienten auf die Erfassung und Schilderung der Nebenwirkungen unter ICI-Therapie durch den Behandler. Anhand kumulativen Wissens durch eine steigende Anzahl an Publikationen sollten auch die Analysen der Universitätsmedizin Mainz in zukünftigen Auswertungen differenzierter werden.

Weiterer Therapieverlauf

Eine zentrale Frage in der Therapie mit ICI besteht im klinischen Umgang mit irAEs. Die ASCO definierte 2018 dafür Strategien in der Behandlung je betroffenem Organsystem und Schweregrad des irAEs. Im Allgemeinen wurde empfohlen, die Therapie bei Grad 1 unter genauer Überwachung fortzusetzen, eine Unterbrechung und evtl. Wiederaufnahme sowie Kortikosteroid Therapie bei Grad 2 in Erwägung zu ziehen, die Therapie bei Grad 3 zu unterbrechen und mit hochdosierten Kortikosteroiden zu behandeln und bei irAEs des Grades 4 die Therapie dauerhaft zu unterbrechen. [96] Das bedeutet, es liegt unter anderem im Ermessen des Behandlers, wie mit irAEs des Grades 2 und 3 umzugehen ist. Nach der Unterbrechung der Therapie muss entschieden werden, ob die Therapie dauerhaft unterbrochen oder temporär pausiert wird.

Die retrospektive Auswertung der Mainzer Patienten zeigte in 171 Fällen der vorgekommenen 407 irAEs eine Unterbrechung der Therapie. Diese Pause der Therapie war bei 96 Fällen dauerhaft, 76 wiederum nahmen erneut eine ICI-Therapie auf. Diese wiederaufgenommene Therapie bestand bei 53 Fällen aus derselben Therapielinie, die zuvor unterbrochen wurde und bei 23 Fällen aus einer anderen Therapie. In der Analyse wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für OS und PFS deutlich, falls die Therapie nicht oder nur temporär unterbrochen wurde (p-Wert laut log-rank Test = 0,005). Bei dauerhafter Pausierung hingegen wurden schlechtere Überlebenswerte belegt. Die Analyse differenzierte nicht nach Grad des irAEs. 53 (12,8%) Fälle waren severe irAEs (Grad-5). Falls diese ohnehin kleine Anzahl zur Auswertung in die drei oben genannten Gruppen unterteilt würde, wäre die Aussagekraft des kleinen Patientenkollektivs statistisch fraglich. Da jedoch bereits unabhängig ein Vorteil für OS, PFS und BR bei irAE Vorkommen belegt werden konnte, wird in der Diskussion davon ausgegangen, dass das Fortführen bzw. die Wiederaufnahme der ICI-Therapie zu klinischen Vorteilen führt. Es muss unter Annahme eines klinischen Vorteils also etabliert werden, wie sicher die Wiederaufnahme der Behandlung nach einem irAE ist.

Die Mainzer Patienten und vergleichbare Studien wiesen zu 46,7% bzw. 50-55% erneut irAEs auf, nachdem die Therapie wiederaufgenommen wurde. [106, 107] Ähnlich der Analyse der Mainzer Kohorte sind die Berichte meist retrospektive Publikationen einzelner Studienzentren. Aufgrund fehlender umfassender Metaanalysen sollten das Management von irAE individualisiert erfolgen- unter Berücksichtigung von Art, Schweregrad und Zeitpunkt der Nebenwirkung, Ansprechen auf Immunsuppression, Lebenserwartung, funktionellem Status, Komorbiditäten, Patientenpräferenzen und verfügbaren Therapiealternativen. [108] Unabhängig des Schweregrades zeigten primär gastrointestinale und endokrine irAEs eine hohe Rückfallquote nach Wiederaufnahme einer ICI-Therapie.

Auch Allouchery et al kamen in ihrer Analyse zum Schluss, dass gastrointestinale Nebenwirkungen ein hohes Risiko eines erneuten irAES bei Neustart der Therapie aufwiesen. Sie stellten endokrinen irAES ein geringes Risiko aus. [109] Jedoch muss sich bei allen retrospektiven Auswertungen wieder die Frage gestellt werden, wie genau die irAEs, insbesondere die, die das endokrine System betreffen, dokumentiert wurden. Auch hier ist perspektivisch an eine prospektive Auswertung zu denken, die sich auf die Erkennung und Dokumentation schwer erkennbarer irAEs konzentriert. [109]

9.2.2 Weitere Einflussfaktoren

Geschlecht

Im Gegensatz zu der Inzidenz von irAEs zeigten die univariate Analyse anderer Merkmale sowie Geschlecht keinen Einfluss auf OS und PFS. Diverse Studien belegten in der Vergangenheit einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Inzidenz von irAEs. Duma et al postulierten, Frauen mit der Diagnose MM oder NSCLC haben ein höheres Risiko, eine Nebenwirkung unter ICI-Therapie zu entwickeln. [110] Kartolo et al hingegen stellten fest, dass das weibliche Geschlecht eine schützende Wirkung gegen irAEs hat. [111] Diese Studien repräsentierten jedoch kleine Patientenkohorten, was dazu führte, dass sie nur eine begrenzte Aussagekraft hatten, um statistisch signifikante Unterschiede bei irAE zwischen männlichen und weiblichen Patienten festzustellen. Die retrospektive Auswertung von 1096 weiblichen und 1886 männlichen Patienten durch Jing et al konnte minimalen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Krebspatienten und dem Auftreten von irAEs feststellen. [112] Insgesamt zeigte sich in der Mainzer Studie- in Übereinstimmung mit größeren Analysen- kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf Wirksamkeit oder Toxizität der ICI-Therapie, trotz geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Immunreaktion und einer höheren Anfälligkeit für Immunerkrankungen. [113]

Alter

Auch das Alter der Patienten stellte in dieser Analyse- geteilt in die Altersgruppen <65 Jahre und >65 Jahre- keine statistisch signifikanten Einfluss auf OS, PFS oder BR dar. Allerdings stellt sich die Frage, ob das allmähliche Nachlassen der Leistungsfähigkeit des Immunsystems mit zunehmendem Lebensalter (Immunoseneszenz) nicht in anderen Publikationen einen Einfluss auf das Ansprechen auf eine ICI-Therapie im steigenden Alter hatte. Denn die Behandlung mit ICIs zielt darauf ab, die Immunsuppression des Wirts durch Modulation der T-Zell Antwort zu vermindern, um das körpereigene Immunsystem im „Kampf“ gegen den Krebs einzusetzen. [39] Doch auch andere Studien, die verschiedene Altersgruppen unter ICI- Therapie verglichen, konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf irAEs und somit Ansprechen finden. [114] Es bedarf gewiss

weiterer Studien, die sich auf die Auswirkung der Immunoseneszenz in der ICI-Therapie konzentrieren. Obwohl die ältere Bevölkerung der am schnellsten wachsende Teil der Gesellschaft weltweit ist, sind sie doch meistens in klinischen Studien schwach vertreten. [115] Daher gibt es in vielen Studien unzureichende Belege und Kenntnisse über die Reaktionen geriatrischer Patienten auf Medikamente.

Art der ICI-Therapie

Auch die Art des ICIs (PD-1/ PD-L1 Inhibitor oder andere) beeinflusste in dieser Analyse zwar das OS, aber war statistisch nicht relevant für das PFS. Die Aussagekraft der Auswertung muss dabei hinterfragt werden, da es sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt- es repräsentiert eine Vielzahl an Entitäten, ICI-Therapie und ihre Kombination sowie Therapielinie der Erstgabe. Auch die Literatur erlaubte einen Einblick in die Verbesserung klinischer Endpunkte wie z.B. OS beim Einsatz von ICIs im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapeutika (47, 53). Studien schienen jedoch eher darauf ausgelegt, einen Vergleich von OS und PFS durch die Kombination der ICIs- in Abhängigkeit der Expression bestimmter Oberflächenproteine wie CTLA4 oder PD1- herauszustellen. Dabei verglichen diverse Publikationen insbesondere die Effektivität der Mono- und Kombinationstherapie mit ihrem Risikoprofil bezogen auf beobachtete irAEs.

Therapielinie

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass eine frühere Therapielinie der ICI-Applikation sowohl für OS als auch PFS einen statistisch signifikanten Effekt hatte- das heißt die klinischen Endpunkte verbesserten sich bei der Mainzer Kohorte, wenn die erste ICI Applikation in der ersten Therapielinie erfolgte. Da die Auswahl der Mainzer Patienten bereits im Jahre 2011 begann, wurden in vielen Fällen die ICI-Therapie erst in einer späteren Therapielinie eingesetzt- maximal neun. Meilensteine der ICI-Therapie Forschung wurden mit dem Beispiel der Keynote-042 erst 2016 veröffentlicht. Sie zeigte die Verbesserung des OS bei der Behandlung mit Pembrolizumab im Gegensatz zu konventioneller Chemotherapie von 14,2 auf 30,0 Monate (HR 0,63, 95% CI, 0,47–0,86) bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC mit einem PD-L1-TPS von 50% oder mehr und ohne EGFR/ALK-Veränderungen. [26] Da das Überleben der Patienten zuvor insbesondere bei fortgeschrittener Tumorerkrankung gering war, liegt die Vermutung nah, dass je früher eine ICI-Therapie erfolgte, desto wahrscheinlicher konnte der individuelle Patient die statistisch wahrscheinlichen Vorteile der ICIs nutzen. Das führte im Umkehrschluss dazu, dass ICIs bei hoher PD-L1-Expression als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit Chemotherapeutika die Erstlinientherapie darstellen. [116] Lamba et al konnten bei ihrer nationalen Studie in den USA ebenfalls feststellen, dass bei MM-Patienten mit Metastasen

der Einsatz von ICIs als Erstbehandlung mit einer Verbesserung des Überlebens einherging. [117] Das bedeutet für zukünftige Auswertungen, dass vermutlich ein immer größerer Anteil der Kohorte ICIs als Erstlinientherapie erhalten wird. Auch das wurde bei der Darstellung der Mainzer Patienten zu einer homogenen und damit besser vergleichbaren Gruppe führen. Die Auswertung durch Lamba et al in den USA konnte jedoch auch zeigen, dass 38% der Patienten, bei denen in den USA ein metastasiertes Melanom diagnostiziert wurde, im Jahr 2019 immer noch keine ICI in der Erstlinientherapie erhielten. [117]

Steroidgebrauch

Unterschiedliche Publikationen diskutierten in der Vergangenheit den Zusammenhang zwischen Immunsuppression durch z.B. den Einsatz von Kortikosteroiden bei irAEs und einer Beeinträchtigung des Überlebens von Patienten unter ICI-Therapie. Bai et al fanden in einer multizentrischen Analyse, dass Patienten mit frühzeitiger hochdosierter Steroidtherapie bei irAEs ein signifikant schlechteres OS und PFS aufwiesen. Diese Annahme kann im klinischen Alltag dazu führen, die Einleitung der Immunsuppression bei irAEs aufzuschieben oder zu unterlassen. [118]

Im Gegensatz dazu konnte die Auswertung der Mainzer Patienten keinen Einfluss auf OS, PFS und BR bei dem Einsatz von Kortikosteroiden oder dem Zweitlinien-Immunsuppressivum Infliximab bei irAEs zeigen. Es wurden 5 Fälle dokumentiert in denen Infliximab zum Einsatz kam. Unterstützend dazu stellten Verheijden et al in ihrer retrospektiven Auswertung fest, dass nicht die kumulative Kortikosteroiddosis mit einer Beeinträchtigung des Überlebens einhergeht, sondern hohe Kortikosteroid-Spitzendosen und die Verabreichung eines Zweitlinien-Immunsuppressivums wie Infliximab zu schlechteren Überlebensdaten führten. [119] Die Mainzer Studie zeigte mehrere Limitationen. Es handelt sich im Gegensatz zu Verheijdens et al Auswertung um eine Einzelcenter Auswertung. Darüber hinaus stützen sich die Daten auf die Dokumentation seit 2011. Die ASCO veröffentlichte erst 2018 eine Leitlinie zur Therapie nach und während eines irAEs, die einen Leitfaden für Behandler bildet. Daher kann davon ausgegangen werden, dass zukünftige Analysen weiterer Patienten eine bessere Dokumentation nicht nur der irAES bieten werden, sondern auch der erfolgten Therapie mit Kortikosteroiden.

10 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten die Patienten der Mainzer Studienkohorte allgemeingültige Annahmen anderer vergleichbarer Veröffentlichungen in Bezug auf die ICI-Therapie und die Auswirkungen von irAEs unterstreichen. Das Vorkommen von irAEs zog für die Patienten eine Verbesserung des OS, PFS und ORR mit sich. Die dokumentierten Nebenwirkungen zeigten sich mit einem p-Wert von jeweils $<0,001$ und einem HR von 3,25 (95% CI, 2,52-4,19) für OS bzw. einem HR von 3,15 (95% CI 2,44-4,05) für PFS als größter Einflussfaktor auf die Überlebenswerte. Auch die ORR betrug mit irAEs 44,5% und dagegen 22,6% ohne irAEs. Die multivariate Analyse konnte zudem zeigen, dass die Art der Tumorerkrankung das OS und PFS statistisch signifikant beeinflusste (OS HR 0,905 (0,863-0,949), PFS HR 0,933 (0,891- 0,978)). Patienten mit der Erstdiagnose MM schienen in dieser Analyse ein längeres OS und PFS zu haben. Außerdem ließ sich ein Vorteil für das PFS erkennen, wenn das ICI als Erstlinien-Therapie genutzt wurden. Dabei muss erwähnt werden, dass die Mainzer Kohorte ein heterogenes Patientenkollektiv darstellte, die u.a. verschiedene Entitäten, ICIs und Therapielinien repräsentierten. Das konnte insbesondere mit der Auswahl des Studienzeitraumes begründet werden. Die Auswertung erfolgte von 2011 bis 2021- einer Phase, in der die Verwendung von ICIs deutlicher weniger stattfand als in Folgejahren. In zukünftigen Auswertungen können damit potenziell ein homogenere Patientenkollektive dargestellt werden, da vor allem in den Folgejahren immer mehr ICI-Therapien angeboten wurden.

Andere Einflussfaktoren wie der Schweregrad der jeweiligen irAEs, das Alter und Geschlecht der Patienten und der Gebrauch von Steroiden konnten in dieser vorliegenden Studie nicht als statistisch signifikanter Faktor für das Überleben herausgestellt werden. Die Dosis der ICIs wurde nicht dargestellt und konnte somit nicht verglichen werden.

Schließlich skizzierte diese Arbeit detailliert die Art und den Verlauf der irAEs sowie den Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf, um die Daten letztlich in ein Register der Universitätsmedizin Mainz für die Erfassung von irAEs unter ICI Therapie aufzunehmen. Die Inzidenz lag bei 49,0%- d.h. bei 263 Patienten wurde im Therapieverlauf ein irAE festgestellt. Ähnlich zu Analysen der Literatur zeigten sich bei den Mainzer Patienten am häufigsten folgende irAEs: Endokrinologische (28,7%), Haut- (26,8%), gastrointestinale (13,8%), Lungen- (8,6%), Leber- (6,1%), und Pankreas- (3,4%) Nebenwirkungen. Schwerwiegende (Grad 3-5) irAEs kamen selten vor und machten 12,8% der gesamten Fälle aus. Der median kürzeste Zeitraum bis onset des irAEs betrug 6,4 Wochen für irAEs der Haut (Exanthem, Pruritus) und 7,2 Wochen für gastrointestinale irAEs (Diarrhö, Kolitis, Duodenitis). Den median längsten Zeitraum bis zur Resolution wiesen endokrine irAEs auf (9,6 Wochen).

Das Ziel vieler Studien war hierbei, Faktoren festzustellen, die Art des irAEs prognostizierbar zu machen. Die Literatur nannte die Art des ICIs und die zugrundeliegende Tumorerkrankung als Einflussfaktoren. Die ICIs zu vergleichen war in diesem Fall kaum möglich, da 79,5% der Patienten als initiale ICI-Therapie einen PD-1 Inhibitor erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass es unter PD-1/PDL1-Inhibitor Therapie eine Tendenz zum häufigeren Auftreten von Pneumonitis im Vergleich zu der Gruppe, der „anderen“ ICI-Therapien gab und, dass MM-Patienten eine vermehrt gastrointestinalen (Kolitis und Diarrhö) irAEs erlitten.

Abschließend beleuchtete die Auswertung der Mainzer Patienten auch den Verlauf nach eingetretenem irAE. Es wurde verglichen, welche Auswirkung eine Unterbrechung (dauerhaft oder temporär) bzw. eine Weiterführung der Therapie zeigte. Es ließ sich ein statistisch signifikanter Vorteil für OS und PFS ablesen, falls die Therapie nicht oder nur temporär unterbrochen wurde (p-Wert laut log-rank Test = 0,005). 46,7% der Patienten zeigten bei Wiederaufnahme erneut ein irAE- gastrointestinale irAEs wiesen am häufigsten einen Rückfall auf.

Zukünftig ist die Etablierung von immer neuen Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) und somit die Kombinationstherapie mit bereits etablierten ICI-Therapien wegweisend in der Behandlung von Krebserkrankungen. Dabei ist das Ziel der Behandler, die Verbesserung klinischer Endpunkte wie OS und PFS zu erreichen, ohne dabei vermehrt irAEs zu verursachen. Daher ist die Erfassung und Sammlung aktueller Studiendaten zu ICI-Therapien und irAEs umso wichtiger geworden. Mit dem Aufbau eines Mainzer Studienregisters wird somit die Auswertung immer größerer und homogenerer Kohorten möglich, um Einflussfaktoren und Auswirkungen der irAEs fortan besser zu verstehen und vorhersagbar zu machen.

11 Literaturverzeichnis

1. Shiravand, Y., et al., *Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy*. Curr Oncol, 2022. **29**(5): p. 3044-3060.
2. Darnell, E.P., et al., *Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls*. Curr Oncol Rep, 2020. **22**(4): p. 39.
3. Naidoo, J., et al., *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAEs) terminology*. J Immunother Cancer, 2023. **11**(3).
4. Robert, C., *A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy*. Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 3801.
5. Xin Yu, J., V.M. Hubbard-Lucey, and J. Tang, *Immuno-oncology drug development goes global*. Nat Rev Drug Discov, 2019. **18**(12): p. 899-900.
6. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V., Z.f.K. *Krebs in Deutschland für 2017/18*. 2021 04.05.2023]; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
7. Bray, F., et al., *The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide*. Cancer, 2021. **127**(16): p. 3029-3030.
8. Saginala, K., et al., *Epidemiology of Melanoma*. Med Sci (Basel), 2021. **9**(4).
9. Maio, M., *Melanoma as a model tumour for immuno-oncology*. Ann Oncol, 2012. **23** Suppl 8: p. viii10-4.
10. Molina, J.R., et al., *Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(5): p. 584-94.
11. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA Cancer J Clin, 2022. **72**(1): p. 7-33.
12. Manola, J., et al., *Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials*. J Clin Oncol, 2000. **18**(22): p. 3782-93.
13. Wilson, M.A. and L.M. Schuchter, *Chemotherapy for Melanoma*. Cancer Treat Res, 2016. **167**: p. 209-29.
14. Bomar, L., A. Senithilnathan, and C. Ahn, *Systemic Therapies for Advanced Melanoma*. Dermatol Clin, 2019. **37**(4): p. 409-423.
15. Atkins, M.B., et al., *High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993*. J Clin Oncol, 1999. **17**(7): p. 2105-16.
16. Ascierto, P.A., et al., *The role of BRAF V600 mutation in melanoma*. J Transl Med, 2012. **10**: p. 85.
17. Chapman, P.B., et al., *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2507-16.
18. Johnson, D.H., J.H. Schiller, and P.A. Bunn, Jr., *Recent clinical advances in lung cancer management*. J Clin Oncol, 2014. **32**(10): p. 973-82.
19. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*. BMJ, 1995. **311**(7010): p. 899-909.
20. Johnson, D.H., et al., *Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer*. Ann Intern Med, 1990. **113**(1): p. 33-8.
21. Spiro, S.G. and G.A. Silvestri, *One hundred years of lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(5): p. 523-9.
22. *A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party*. Br J Cancer, 1992. **65**(6): p. 934-41.
23. Schiller, J.H., et al., *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2002. **346**(2): p. 92-8.

24. Fossella, F.V., et al., *Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group.* J Clin Oncol, 2000. **18**(12): p. 2354-62.
25. Hsu, W.H., et al., *Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC.* Ann Oncol, 2018. **29**(suppl_1): p. i3-i9.
26. Reck, M., et al., *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.* N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
27. O'Day, S.J., O. Hamid, and W.J. Urba, *Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies.* Cancer, 2007. **110**(12): p. 2614-27.
28. Hedrick, S.M., et al., *Isolation of cDNA clones encoding T cell-specific membrane-associated proteins.* 1984. J Immunol, 2005. **175**(5): p. 2771-5.
29. Hwang, J.R., et al., *Recent insights of T cell receptor-mediated signaling pathways for T cell activation and development.* Exp Mol Med, 2020. **52**(5): p. 750-761.
30. Baraibar, I., et al., *Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1 and PD-L1) in Cancer.* Drug Saf, 2019. **42**(2): p. 281-294.
31. Parry, R.V., et al., *CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms.* Mol Cell Biol, 2005. **25**(21): p. 9543-53.
32. Kim, J.V., et al., *The ABCs of artificial antigen presentation.* Nat Biotechnol, 2004. **22**(4): p. 403-10.
33. Pardoll, D.M., *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.* Nat Rev Cancer, 2012. **12**(4): p. 252-64.
34. Vinay, D.S., et al., *Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies.* Semin Cancer Biol, 2015. **35** Suppl: p. S185-S198.
35. Mellman, I., G. Coukos, and G. Dranoff, *Cancer immunotherapy comes of age.* Nature, 2011. **480**(7378): p. 480-9.
36. Baldini, C., et al., *Impact of aging on immune-related adverse events generated by anti-programmed death (ligand)PD-(L)1 therapies.* Eur J Cancer, 2020. **129**: p. 71-79.
37. Chen, T.W., et al., *A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors.* Ann Oncol, 2015. **26**(9): p. 1824-1829.
38. Beatty, G.L. and W.L. Gladney, *Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy.* Clin Cancer Res, 2015. **21**(4): p. 687-92.
39. Melero, I., et al., *Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy.* Nat Rev Cancer, 2007. **7**(2): p. 95-106.
40. Yi, J.S., M.A. Cox, and A.J. Zajac, *T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion.* Immunology, 2010. **129**(4): p. 474-81.
41. Haanen, J., et al., *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv119-iv142.
42. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019.* CA Cancer J Clin, 2019. **69**(1): p. 7-34.
43. Brunet, J.F., et al., *A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4.* Nature, 1987. **328**(6127): p. 267-70.
44. Leach, D.R., M.F. Krummel, and J.P. Allison, *Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade.* Science, 1996. **271**(5256): p. 1734-6.
45. O'Day, S.J., et al., *Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study.* Ann Oncol, 2010. **21**(8): p. 1712-1717.
46. Camacho, L.H., *CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations.* Cancer Med, 2015. **4**(5): p. 661-72.
47. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.* N Engl J Med, 2010. **363**(8): p. 711-23.

48. Weber, J.S., et al., *Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma*. Cancer, 2013. **119**(9): p. 1675-82.
49. Ishida, Y., et al., *Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death*. EMBO J, 1992. **11**(11): p. 3887-95.
50. Topalian, S.L., et al., *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(26): p. 2443-54.
51. Guo, L., H. Zhang, and B. Chen, *Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor*. J Cancer, 2017. **8**(3): p. 410-416.
52. Robert, C., et al., *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*. N Engl J Med, 2015. **372**(4): p. 320-30.
53. Borghaei, H., et al., *Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol, 2021. **39**(7): p. 723-733.
54. Robert, C., et al., *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2521-32.
55. Borghaei, H., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(17): p. 1627-39.
56. Kwok, G., et al., *Pembrolizumab (Keytruda)*. Hum Vaccin Immunother, 2016. **12**(11): p. 2777-2789.
57. Garon, E.B., et al., *Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(21): p. 2018-28.
58. Gandhi, L., et al., *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2018. **378**(22): p. 2078-2092.
59. Iwai, Y., et al., *Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(19): p. 12293-7.
60. Brahmer, J.R., et al., *Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(26): p. 2455-65.
61. Freeman, G.J., et al., *Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation*. J Exp Med, 2000. **192**(7): p. 1027-34.
62. Herbst, R.S., et al., *Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients*. Nature, 2014. **515**(7528): p. 563-7.
63. Herbst, R.S., et al., *Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC*. N Engl J Med, 2020. **383**(14): p. 1328-1339.
64. Reck, M., J. Remon, and M.D. Hellmann, *First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol, 2022. **40**(6): p. 586-597.
65. Forde, P.M., et al., *Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer*. N Engl J Med, 2022. **386**(21): p. 1973-1985.
66. Khair, D.O., et al., *Combining Immune Checkpoint Inhibitors: Established and Emerging Targets and Strategies to Improve Outcomes in Melanoma*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 453.
67. Larkin, J., et al., *Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2019. **381**(16): p. 1535-1546.
68. Tawbi, H.A., et al., *Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2022. **386**(1): p. 24-34.
69. Falchook, G.S., et al., *Phase 1 trial of TIM-3 inhibitor cobolimab monotherapy and in combination with PD-1 inhibitors nivolumab or dostarlimab (AMBER)*. Journal of Clinical Oncology, 2022. **40**(16_suppl): p. 2504-2504.
70. Schnell, A., et al., *The yin and yang of co-inhibitory receptors: toward anti-tumor immunity without autoimmunity*. Cell Res, 2020. **30**(4): p. 285-299.
71. Joseph, A., et al., *Immune-related adverse events: a retrospective look into the future of oncology in the intensive care unit*. Ann Intensive Care, 2020. **10**(1): p. 143.

72. June, C.H., J.T. Warshauer, and J.A. Bluestone, *Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy?* Nat Med, 2017. **23**(5): p. 540-547.
73. Khoja, L., et al., *Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review.* Ann Oncol, 2017. **28**(10): p. 2377-2385.
74. Martins, F., et al., *Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance.* Nat Rev Clin Oncol, 2019. **16**(9): p. 563-580.
75. Andrews, S. and R. Holden, *Characteristics and management of immunerelated adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma.* Cancer Manag Res, 2012. **4**: p. 299-307.
76. Eggermont, A.M., et al., *Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy.* N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1845-1855.
77. Wang, P.F., et al., *Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis.* Front Pharmacol, 2017. **8**: p. 730.
78. Muntyanu, A., et al., *Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: A Dermatology Perspective on Management [Formula: see text].* J Cutan Med Surg, 2021. **25**(1): p. 59-76.
79. Sanlorenzo, M., et al., *Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression.* JAMA Dermatol, 2015. **151**(11): p. 1206-1212.
80. Dougan, M., *Checkpoint Blockade Toxicity and Immune Homeostasis in the Gastrointestinal Tract.* Front Immunol, 2017. **8**: p. 1547.
81. Wang, D.Y., et al., *Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis.* Oncoimmunology, 2017. **6**(10): p. e1344805.
82. Corsello, S.M., et al., *Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(4): p. 1361-75.
83. Barroso-Sousa, R., et al., *Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA Oncol, 2018. **4**(2): p. 173-182.
84. Torino, F., et al., *Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses.* Eur J Endocrinol, 2013. **169**(6): p. R153-64.
85. Kwon, E.D., et al., *Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(7): p. 700-12.
86. Nishino, M., et al., *Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA Oncol, 2016. **2**(12): p. 1607-1616.
87. Naidoo, J., et al., *Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy.* J Clin Oncol, 2017. **35**(7): p. 709-717.
88. Wu, J., et al., *PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis.* Sci Rep, 2017. **7**: p. 44173.
89. Kim, K.W., et al., *Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings.* Invest New Drugs, 2013. **31**(4): p. 1071-7.
90. Grover, S., et al., *Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management.* Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018. **38**: p. 13-19.
91. George, J., et al., *Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis.* Pancreatology, 2019. **19**(4): p. 587-594.
92. Tang, S.Q., et al., *The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients.* Cancer Res Treat, 2021. **53**(2): p. 339-354.

93. Zhou, X., et al., *Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis.* BMC Med, 2020. **18**(1): p. 87.
94. Fan, Y., et al., *Association of Immune Related Adverse Events With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Cancers: A Systemic Review and Meta-analysis.* Front Oncol, 2021. **11**: p. 633032.
95. Hussaini, S., et al., *Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis.* Cancer Treat Rev, 2021. **92**: p. 102134.
96. Brahmer, J.R., et al., *Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol, 2018. **36**(17): p. 1714-1768.
97. Yin, J., et al., *What is the optimal duration of immune checkpoint inhibitors in malignant tumors?* Front Immunol, 2022. **13**: p. 983581.
98. Dolladille, C., et al., *Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer.* JAMA Oncol, 2020. **6**(6): p. 865-871.
99. Marron, T.U., et al., *Considerations for treatment duration in responders to immune checkpoint inhibitors.* J Immunother Cancer, 2021. **9**(3).
100. Cirillo, M., et al., *Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire.* Ann Oncol, 2009. **20**(12): p. 1929-35.
101. Foster, C.C., et al., *Immune-related adverse events are associated with improved response, progression-free survival, and overall survival for patients with head and neck cancer receiving immune checkpoint inhibitors.* Cancer, 2021. **127**(24): p. 4565-4573.
102. Toi, Y., et al., *Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab.* Oncologist, 2018. **23**(11): p. 1358-1365.
103. Ruste, V., et al., *The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A prospective study of the French REISAMIC registry.* Eur J Cancer, 2021. **158**: p. 217-224.
104. Ascierto, P.A., et al., *Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2017. **18**(5): p. 611-622.
105. Del Rivero, J., et al., *Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management.* Oncologist, 2020. **25**(4): p. 290-300.
106. Santini, F.C., et al., *Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC.* Cancer Immunol Res, 2018. **6**(9): p. 1093-1099.
107. Pollack, M.H., et al., *Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma.* Ann Oncol, 2018. **29**(1): p. 250-255.
108. Haanen, J., et al., *Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy.* J Immunother Cancer, 2020. **8**(1).
109. Allouchery, M., et al., *Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer.* J Immunother Cancer, 2020. **8**(2).
110. Duma, N., et al., *Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal?* Oncologist, 2019. **24**(11): p. e1148-e1155.
111. Kartolo, A., et al., *Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events.* Curr Oncol, 2018. **25**(5): p. e403-e410.

112. Jing, Y., et al., *Association Between Sex and Immune-Related Adverse Events During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(10): p. 1396-1404.
113. Klein, S.L. and K.L. Flanagan, *Sex differences in immune responses*. Nat Rev Immunol, 2016. **16**(10): p. 626-38.
114. Sattar, J., et al., *The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population*. J Geriatr Oncol, 2019. **10**(3): p. 411-414.
115. Shenoy, P. and A. Harugeri, *Elderly patients' participation in clinical trials*. Perspect Clin Res, 2015. **6**(4): p. 184-9.
116. Zhou, F., M. Qiao, and C. Zhou, *The cutting-edge progress of immune-checkpoint blockade in lung cancer*. Cell Mol Immunol, 2021. **18**(2): p. 279-293.
117. Lamba, N., P.A. Ott, and J.B. Iorgulescu, *Use of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors and Association With Overall Survival Among Patients With Metastatic Melanoma in the Anti-PD-1 Era*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(8): p. e2225459.
118. Bai, X., et al., *Early Use of High-Dose Glucocorticoid for the Management of irAEs Associated with Poorer Survival in Patients with Advanced Melanoma Treated with Anti-PD-1 Monotherapy*. Clin Cancer Res, 2021. **27**(21): p. 5993-6000.
119. Verheijden, R.J., et al., *Corticosteroids and other immunosuppressants for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor effectiveness in melanoma*. Eur J Cancer, 2024. **207**: p. 114172.

12 Anhang

12.1 Einteilung irAE nach CTCAE

Im Folgenden werden die in der Studie erhobenen irAE aufgelistet von Grad 1 bis 4, Grad 5 wird nicht aufgeführt. [100]

- Haut (Exanthem)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Combined areas of lesions covering <10% body surface area (BSA)	Combined areas of lesions converging 10-30% BSA	Combined areas of lesions covering >30% BSA	Life-threatening consequences; combined areas of lesions covering any % BSA

Tabelle 8: Exanthem irAE nach CTCAE

- Haut (Pruritus)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Mild or localized; intervention indicated	Widespread and intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental activities of daily living (ADL)	Widespread and constant; limiting self care ADL or sleep; systemic corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated	

Tabelle 9: Pruritus irAE nach CTCAE

○ Gastrointestinal (Diarrhö)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of ≥7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 10: Diarrhö irAE nach CTCAE

○ Gastrointestinal (Kolitis)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe abdominal pain; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 11: Kolitis irAE nach CTCAE

○ Gastrointestinal (Duodenitis)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated

Tabelle 12: Duodenitis irAE nach CTCAE

○ Endokrinopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; thyroid replacement indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 13 : Hypo-, Hyperthyreose irAE nach CTCAE

○ Endokrinopathien (Hypophysitis)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting ageappropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately lifethreatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 14: Hypophysitis irAE nach CTCAE

○ Endokrinopathien (Nebennierenrindeninsuffizienz)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 15: Nebennierenrindeninsuffizienz irAE nach CTCAE

○ Lunge (Pneumonie)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)

Tabelle 16: Pneumonie irAE nach CTCAE

○ Hepatitis

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 17: Hepatitis irAE nach CTCAE

○ Pankreatitis

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
-	Enzyme elevation; radiologic findings only	Severe pain; vomiting; medical intervention indicated (e.g., analgesia, nutritional support)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 18: Pankreatitis irAE nach CTCAE

○ Alopecia

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hair loss of <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of >=50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-

Tabelle 19: Alopecia irAE nach CTCAE

○ Otalgie

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-

Tabelle 20: Otalgie irAE nach CTCAE

○ Sinusitis

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
-	Localized; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 21: Sinusitis irAE nach CTCAE

○ Myalgien

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-

Tabelle 22: Myalgien irAE nach CTCAE

○ Nephritis

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
-	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 23: Nephritis irAE nach CTCAE

○ Enzephalitis

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; severe changes in mental status; self-limited	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

		seizure activity; focal neurologic abnormalities	
--	--	--	--

Tabelle 24: Enzephalitis irAE nach CTCAE

○ Allergie

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Systemic intervention not indicated	Oral intervention indicated	Bronchospasm; hospitalization indicated for clinical sequelae; intravenous intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 25: Allergie irAE nach CTCAE

○ Arthralgien

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-

Tabelle 26: Arthralgien irAE nach CTCAE

○ Konjunktivitis

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; moderate decrease in visual acuity (best corrected visual acuity 20/40 and better or 3 lines or less decreased vision from known baseline)	Symptomatic with marked decrease in visual acuity (best corrected visual acuity worse than 20/40 or more than 3 lines of decreased vision from known baseline, up to	Best corrected visual acuity of 20/200 or worse in the affected eye

		20/200); limiting self care ADL	
--	--	---------------------------------	--

Tabelle 27: Konjunktivitis irAE nach CTCAE

○ Uveitis

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Anterior uveitis with trace cells	Anterior uveitis with 1+ or 2+ cells	Anterior uveitis with 3+ or greater cells; intermediate posterior or pan-uveitis	Best corrected visual acuity of 20/200 or worse in the affected eye

Tabelle 28: Uveitis irAE nach CTCAE

○ Neuritis nervi optici

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Moderate decrease in visual acuity (best corrected visual acuity 20/40 and better or 3 lines or less decreased vision from known baseline	Marked decrease in visual acuity (best corrected visual acuity worse than 20/40 or more than 3 lines of decreased vision from known baseline, up to 20/200)	Best corrected visual acuity of 20/200 or worse in the affected eye

Tabelle 29: Neuritis nervi optici irAE nach CTCAE

○ Orale Mukositis

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 30: Mukositis irAE nach CTCAE

○ Xerostomie

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva	-

Tabelle 31: Xerostomie irAE nach CTCAE

○ Polyneuropathien

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Asymptomatic	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tabelle 32: Polyneuropathien irAE nach CTCAE

○ Parästhesien

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-

Tabelle 33: Parästhesien irAE nach CTCAE

○ Hyperglykämie

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Abnormal glucose above baseline with	Change in daily management from	Insulin therapy initiated;	Life-threatening consequences;

Anhang

no medical intervention	baseline for a diabetic; oral antiglycemic agent initiated; workup for diabetes	hospitalization indicated	urgent intervention indicated
-------------------------	---	---------------------------	-------------------------------

Tabelle 34: Hyperglykämie irAE nach CTCAE

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Entstehung meiner Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Thomas Kindler, der mir das lehrreiche Thema meiner Arbeit bereitstellte, für seine herausragende fachliche Expertise, seine stetige Unterstützung und die stets wertvollen, konstruktiven Anregungen. Ohne seine Betreuung und seine engagierte Begleitung wäre diese Arbeit nicht in der vorliegenden Form möglich gewesen. Ich danke auch Dr. Alexander Desuki für seine kompetente Betreuung und die vielen hilfreichen fachlichen Ratschläge.

Des Weiteren möchte ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz meinen Dank aussprechen.

Zum Schluss danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Partner Timo Reffke, die mich während meines gesamten Studiums mit unermüdlicher Unterstützung, Verständnis und Geduld begleitet haben. Insbesondere meiner Mutter, Uta Möbus, danke ich von Herzen für ihre stets aufmunternden Worte, ihren Glauben an mich und ihre unerschütterliche Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit und meines Studiums. Ihre Motivation und ihr Rückhalt waren für mich von unschätzbarem Wert.

14 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Elisabeth Möbus

Geburtsdatum 24.02.1998

Geburtsort Mettmann

Staatsangehörigkeit deutsch

Beruflicher Werdegang

Seit 02/2025 Angestellte Zahnärztin
Dentistry on Gipsy Hill
London, Vereinigtes Königreich

Seit 08/2023 Angestellte Zahnärztin
Pavilion Dental Centre
London, Vereinigtes Königreich

02/2022-03/2023 Assistenz Zahnärztin
Dr. Markus Wantzen, Bingen, Deutschland

Ausbildung

10/2016-11/2021 Studium der Zahnmedizin
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

09/2008-07/2016 Allgemeine Hochschulreife
Heinrich-Heine-Gymnasium Mettmann