

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Würzburg

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des  
Universitätsklinikums Würzburg

Retrospektive Untersuchung zur Häufigkeit von unerwünschten immunvermittelten  
Ereignissen unter Immuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab bei älteren und  
jüngeren Patient\*innen

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Würzburg

Vorgelegt von  
Eran Demeter

Würzburg, Mai 2023



Dekan:	Prof. Dr. med. Matthias Frosch
1. Referent:	Univ.-Prof. Dr. med. Bastian Schilling
2. Koreferentin:	Priv.-Doz. Dr. med. Barbara Deschler-Baier
3. Berichterstatterin:	Univ.-Prof. Dr. med. Martina Prelog
Datum des Rigorosums:	10.01.2024

Der Promovend ist Arzt



# INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Immunecheckpoint-Inhibitoren für die Therapie maligner Erkrankungen.....	1
1.2	Der allgemeine Wirkmechanismus der Immunecheckpoint-Inhibitoren.....	1
1.3	Immunecheckpoints und T-Zellen.....	3
1.4	CTLA-4-Inhibitoren.....	4
1.5	PD-L1/PD-1.....	5
1.6	Immunantwort und die Effektivität einer Therapie mit ICIs.....	7
1.7	Unerwünschte immunvermittelte Ereignisse in der Immuntherapie.....	8
1.8	Inzidenz von irAEs bei NSCLC- und Melanom-Patienten.....	9
1.9	Das zeitliche Auftreten von irAEs.....	10
1.10	Häufigkeit von irAEs in verschiedenen Altersgruppen.....	11
1.11	Das Auftreten von irAEs und die Therapiewirksamkeit.....	12
1.12	Therapiewirksamkeit von ICIs im hohen Alter.....	14
1.13	Das Management von irAEs.....	15
2	FRAGESTELLUNG.....	18
3	MATERIAL UND METHODEN.....	20
3.1	Patientenkohorte und Einschlusskriterien.....	20
3.2	Definition von Endpunkten und Datenakquise.....	22
3.3	Verwendete statistische Verfahren.....	22

4	ERGEBNISSE.....	24
4.1	Patientenkollektiv .....	24
4.2	Unerwünschte Ereignisse während der Immuntherapie und Alter .....	26
4.3	Unerwünschte Ereignisse in den Altersklassen $\leq 65$ , 65-75 und $\geq 75$ Jahre .....	29
4.4	Einsatz von Glukokortikoiden während der Immuntherapie .....	30
4.5	Organsystembezogene unerwünschte Ereignisse .....	31
4.6	Patientenbezogene Merkmale .....	33
4.6.1	Komedikation und Komorbidität .....	33
4.6.2	IrAEs in der Zweitlinientherapie .....	35
4.6.3	Performance Status und Body-Maß-Index.....	37
4.6.4	Zeitliche und geographische Faktoren .....	38
4.7	Zeitliches Auftreten von irAEs nach Therapiebeginn .....	39
4.8	Interventionsbedarf und Abbruch der Immuntherapie aufgrund von irAEs.....	40
4.8.1	Interventionsbedarf und Abbruch der Immuntherapie $\leq 70$ Jahre.....	40
4.8.2	Interventionsbedarf und Abbruch $\leq 65$ , 65-75 und $\geq 75$ Jahre .....	41
4.8.3	Therapieabbruch bei Patienten mit Interventionsbedarf .....	42
4.9	Interventionsbedarf und Therapieabbruch bei Multimorbidität und Polypharmazie .....	43
4.10	Disease Control Rate .....	44
4.11	Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse.....	45
4.11.1	Definition .....	45
4.11.2	Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse.....	46
4.11.3	Interventionsbedarf, Therapieabbruch und Einsatz von Glukokortikoiden .....	47
4.11.4	TRAEs und DCR .....	48

5 DISKUSSION .....	49
5.1 Häufigkeit von irAEs in verschiedenen Altersgruppen .....	50
5.2 Einsatz von Glukokortikoiden während der Immuntherapie .....	52
5.3 ICIs in der Zweitlinientherapie .....	54
5.4 Das zeitliche Auftreten von irAEs .....	55
5.5 Patientenbezogene Merkmale während der Immuntherapie.....	56
5.5.1 Performance Status .....	56
5.5.2 Polypharmazie und Komorbidität.....	58
5.5.3 Adipositas .....	60
5.5.4 Zeitliche und geographische Faktoren .....	60
5.6 Interventionsbedarf und Therapieabbruch aufgrund von irAEs .....	61
5.7 Therapieansprechrates bei älteren Patienten .....	63
5.8 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse als Untergruppe von irAEs.....	63
5.9 Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	65
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	67
7 LITERATURVERZEICHNIS .....	68
8 APPENDIX	
8.1 Tabellenverzeichnis	
8.2 Abbildungsverzeichnis	
8.3 Abkürzungsverzeichnis	
8.4 Anhang	
8.5 Danksagung	

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Therapie maligner Erkrankungen

Seit über einer Dekade werden Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) erfolgreich für die Therapie diverser maligner Erkrankungen eingesetzt [1]. Anfangs nur für wenige Tumore zugelassen, finden ICIs inzwischen breite Anwendung in der Therapie zahlreicher verschiedener Tumore. Ihre Wirkweise ist bahnbrechend: Die monoklonalen Antikörper zielen auf Schlüsselproteine der Immunsystemsinalwege, die für die Regulierung des Immunsystems im Erkennen von neoplastischen Zellen verantwortlich sind. ICIs führen zur Verstärkung des Antitumoreffekts des Immunsystems durch die Blockade der immunsystemeigenen negativen intrinsischen Regulatoren. Dazu zählen z.B. der CTLA-4-Rezeptor (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) und der PD-1-Rezeptor (Programmed Cell Death Protein 1) der zytotoxischen T-Lymphozyten oder ihrer korrespondierenden PD-L1-Liganden (Programmed Cell Death Ligand 1) in Tumorzellen. Eine solche Regulation findet sonst in benignen Zellen statt und spielt dort eine wichtige Rolle für die Entwicklung von Toleranz gegen die körpereigenen Zellen. Diesen Weg können sich Tumorzellen zunutze machen, um durch einen sogenannten Escape-Mechanismus der Immunantwort des Körpers zu entgehen [2]. Für manche Tumore, wie das maligne Melanom und das Lungenkarzinom, konnten die jahrzehntelang eingesetzten Chemotherapien die Überlebenszeit der Betroffenen kaum verbessern. Mit Veröffentlichung der Ergebnisse der Phase-III-Studie MDX010-20 im Jahr 2010 wurde 2011 Ipilimumab als erster CTLA-4-Antikörper für die Behandlung des metastasierten malignen Melanoms eingesetzt. Ab 2014 folgten die PD-1-Rezeptor-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sowie die PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab und Avelumab. Im Jahr 2020 gab es schließlich in den USA und in der Europäischen Union neun verschiedene zugelassene ICIs in klinischer Anwendung für mehr als 20 unterschiedliche Tumorentitäten.

## 1.2 Der allgemeine Wirkmechanismus der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Immuncheckpoints sind ein Beispiel für fest in das Immunsystem eingebaute inhibitorische Stellen, die in peripherem Gewebe eine Schädigung durch überschießende

Immunreaktionen verhindern sollen, indem sie das Immunsystem in ihrer Wirkamplitude und -dauer regulieren. Das Immunsystem kann Tumorzellen von anderen Körperzellen unterscheiden, da sie durch genetische und epigenetische Alterationen mehrere eigencharakteristische Merkmale aufweisen, die als tumorassoziierte Antigene erkannt werden könnten [3]. Es konnte in einer Tumoranalyse an Mäusen gezeigt werden, dass Zellen in Tumorgewebe, die Strukturen exprimiert haben, die von T-Zellen erkannt werden können, durchgehend eliminiert und aussortiert wurden (sog. „immune editing“) [4]. Weitere Experimente demonstrierten, dass T-Zellen selbst die Entwicklung von Tumoren verhindern können [5-8]. Andere Ergebnisse in den vergangenen Jahren demonstrierten, dass einer der wichtigsten Wege für Krebszellen, eine Resistenz gegen das Immunsystem des Körpers zu erlangen, durch die Adoption von bestimmten inhibitorischen Bestandteilen der Immuncheckpoints führt, insbesondere gegen die T-Zellen, die spezifisch für Tumorantigene sind [3, 9]. Bei anderen Therapiemöglichkeiten wie Chemotherapie, Radiotherapie und die zielgerichtete Therapie wurde für einige ebenfalls ein positiver Einfluss auf die T-Zell-Aktivität gezeigt [10-13]. Die T-Zellen sind in der Lage, Peptide von Proteinen in allen Zellkompartimenten selektiv zu erkennen; sie erkennen antigen-exprimierende Zellen und können über CD8<sup>+</sup>-Effektor-T-Zellen ihren Zelltod herbeiführen; sie können über CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen weitere Immunreaktionen initiieren, in denen die erworbene und die angeborene Immunantwort beteiligt sind [3]. Immuncheckpoint-Inhibitoren gehören damit zu den Immuntherapien, welche durch Interferieren mit der Herunterregulation der T-Zell-Antwort eine antitumorale Immunantwort induzieren sollen [14]. Derzeit sind also die Haupttherapieansätze für die T-Zell-Immuntherapie die Immuncheckpoint-Inhibitoren, die aktive Vakzinierung, der adoptive Zelltransfer und die CAR-T-Zell-Therapie („Chimeric Antigen Receptor T-Cell-Therapy“) [15, 16].

Der Einsatz von ICIs zielt darauf, eine sich gegen die Krebszellen selbsttragende suffiziente Immunantwort zu enthemmen oder zu initiieren, ohne dass sich dabei eine ungehemmte inflammatorische Immunantwort entwickelt. Prinzipiell wäre eine der effektivsten therapeutischen Vorgehensweisen, ein selektives Targeting des bestimmenden Schrittes in der Therapie mit ICIs zu integrieren [9, 15]. Eine solche ist, wie oft in Studien gezeigt wurde, die gewebespezifische Immunregulation, d.h. die Immunsuppression in der Mikroumgebung der Krebsgewebe [17, 18]. Sowohl die

angeborene als auch die erworbene Immunantwort sind am Targeting von Krebszellen beteiligt, und können daher sinnvoll für die Therapie verwendet werden [15]. Für die Antikörper-Therapie sind die Zielstrukturen der membrangebundenen oder der löslichen Rezeptor-Ligand Immuncheckpoints am geeignetsten; agonistische Antikörper für die costimulatorische, und antagonistische Antikörper für die inhibitorischen Signalwege [3]. Antikörper oder modulierte Rekombinanten von Liganden oder Rezeptoren können die Immuncheckpoints inhibieren, da viele Immuncheckpoints durch eine Ligand-Rezeptor-Interaktion initiiert werden [19].

Immun-Checkpoints bilden daher einen wichtigen Mechanismus, in dem die T-Zell-Immunantwort auf der Ebene der antigenpräsentierenden Zelle (APZ) und der T-Zellen (sog. Priming-Phase) und auf der Ebene der Mikroumgebung der Krebszellen (sog. Effektor-Phase) ihre Wirkung entfaltet [3].

### 1.3 Immuncheckpoints und T-Zellen

Inhibitorische Rezeptoren, die auf T-Zellen vorkommen, wurden zuerst am Mausmodell untersucht und beschrieben. Dabei konnten bestimmte inhibitorische Rezeptoren identifiziert werden, die mit einer persistierenden chronischen viralen Infektion mit dem lymphozytären Choriomeningitis Virus (LCMV) zusammenstanden. Die T-Zellen haben eine Reihe von Rezeptoren überexprimiert, die ihre zytotoxische Aktivität negativ beeinflusst haben [20]. Solche Rezeptoren sind z. B. die CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4), PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), LAG3 (Lymphocyte Activation Gene 3 Protein), TIM3 (T-Cell Immunoglobulin Domain and Mucin Domain 3), KLRG1 (Killer Cell Lectin-like Receptor Subfamily G Member 1), BTLA (B- and T-Lymphocyte Attenuator), CD244 und CD160 [21]. Inhibitorische Rezeptoren, sogenannte Immun-Checkpoints und ihre Liganden, kommen außerdem auf verschiedenen Zelltypen vor. Sie spielen eine wichtige Rolle in der zentralen und peripheren Toleranz gegen Antigene, indem sie einer überschießenden Immunreaktion entgegenwirken und die immunpathologische Antwort auf persistierende Infektionen limitieren [22, 23]. Besonders nach langanhaltender Antigenexposition werden sowohl T-Zellen in ihrer Funktion erschöpft als auch solche inhibitorische Rezeptoren hochreguliert, die durch Bindung zu ihrem Liganden die Signalwege nach der TZR-Stimulation supprimieren und die Funktion der T-Zellen sogar weiter beeinträchtigen [22,

24, 25]. Eine T-Zell-Erschöpfung kann nicht nur während einer viralen oder pathogenen Antigenpräsentation vorkommen, sie findet auch auf der Ebene zwischen dem Immunsystem und neoplastischen Tumorantigenen statt [26]. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass inhibitorische Rezeptoren nicht nur als Zeichen einer Erschöpfung der T-Zellen, sondern auch im Rahmen einer regelrechten Immunantwort exprimiert werden [22, 27].

#### 1.4 CTLA-4-Inhibitoren

Antikörper gegen CTLA-4, einer der wichtigsten negativen T-Zellen-Regulatoren, bieten eine Therapiemöglichkeit, durch die bei der Aktivierung der T-Zellen eingegriffen wird [9]. CTLA-4 sind inhibitorische Co-Rezeptoren, die auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen, Gedächtnis-T-Zellen und regulatorischen T-Zellen exprimiert werden [6, 28]. Eine Schlüsselrolle von CTLA-4 liegt in der Regulation des Frühstadiums der T-Zellen-Aktivierung. Allerdings sind bislang die genaue Signalkaskade und der genaue Wirkmechanismus von CTLA-4 noch nicht vollkommen geklärt und Gegenstand anhaltender Forschung. Eine der möglichen Konsequenzen der CTLA-4-abhängigen Herabregulation der klonalen Expansion von T-Zellen besteht darin, ein breites Repertoire der TZR-Spezifitäten zu einem bestimmten Antigen aufrechtzuerhalten, sonst würden maßgeblich T-Zellen mit hoher Affinität die Immunantwort dominieren [28, 29]. Gleichermaßen könnte eine stärkere CTLA-4-abhängige Inhibierung wie auch eine durch die TZR- oder die CD28-vermittelte Aktivierung zu einer T-Zellen-Anergie führen in Folge eines frühzeitigen Abschlusses der Proliferation. Dadurch können CTLA-4-Antikörper, die im Rahmen einer Immuntherapie eingesetzt werden, die Aktivierungsschwelle für niedrigaffine T-Zellen gegen spezifische Tumorzellen senken und dadurch das Priming und die klonale Expansion verbessern [28].

CTLA-4-Antikörper sind die ersten ICIs, die 2010 eine Zulassung der US Food and Drug Administration (FDA) für die Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms erhielten. Ipilimumab, einer der im klinischen Setting bekanntesten CTLA-4-Antikörper, blockiert die Interaktion von CTLA-4 mit den Liganden B7.1 und B7.2 [30]. Infolgedessen wird während der Antigenpräsentation in den sekundären Lymphorganen oder in der Peripherie die dort stattfindende Inhibierung der Weiterentwicklung und Expansion der T-Zellen-Antwort aufgehoben. Dies fördert die Produktion von

autoreaktiven T-Zellen und tumorspezifischen T-Zellen [9]. Dieser Wirkmechanismus könnte auch die damit z. T. einhergehenden toxischen Nebenwirkungen erklären, denn einer der wichtigsten negativen T-Zellen-Regulatoren wird mit einer nicht-selektiven Aufhebung der Inhibierung der Expansion der T-Zellen-Antwort blockiert [31].

### 1.5 PD-L1/PD-1

Das breite Nebenwirkungsprofil durch die Blockierung von CTLA-4 wegen seiner nicht-selektiven Aufhebung der Inhibierung der Expansion der T-Zellen-Antwort führte zur Suche nach einem anderen Immunmodulator, der durch einen selektiveren und kontrollierbaren Wirkmechanismus weniger Nebenwirkungen hat [9]. Werden T-Zellen aktiviert, exprimieren sie an ihrer Oberfläche den inhibitorischen Rezeptor PD-1 [3, 32]. PD-1 ist ein transmembraner Rezeptor, der während einer Entzündungsreaktion eine Schlüsselrolle sowohl in der Limitierung der T-Zellen-Aktivität in der Peripherie als auch in der Limitierung einer Autoimmunreaktion im Körper spielt [33]. PD-1 wird besonders auf regulatorischen T-Zellen exprimiert, wo er ihre Proliferation in Anwesenheit seiner Liganden PD-L1/PD-L2 fördern kann. Sein Ligand PD-L1 wird konstitutiv auf T-Zellen, B-Zellen, dendritischen Zellen und den regulatorischen T-Zellen CD4+ und CD25+ exprimiert. PD-L1 kann aber auch auf anderen epithelialen- und non-hämatopoetischen Zellen durch die Stimulation von Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) induziert werden. Durch die Expression von PD-L1 kann während einer Immunreaktion die Aktivität von Effektor-T-Zellen limitiert werden und dadurch vor immunvermitteltem Gewebeschaden schützen [33]. Die Liganden treten oftmals auf der Oberfläche mancher Tumore auf, von denen der Ligand PD-L1 bevorzugt auf Zellen von soliden Tumoren und auf myeloischen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors vorkommt [34-37]. Im Gegensatz zu PD-L1 kommt PD-L2 vor allem auf durch Interferon- $\gamma$  und Interleukin-4 stimulierte Makrophagen und dendritischen Zellen vor [20, 38].

Die Expression von PD-1-Liganden ist heterogen und wird durch verschiedene Mechanismen von Tumorzellen hochreguliert und kann zu Immunresistenz führen. Dazu zählen zum einen intrinsische Mechanismen, wie z. B. zelluläre und genetische Aberrationen in neoplastischen Zellen, die zu einer konstitutiven onkogenen Signalisierung führen können [3]. Dies kann z. B. durch Deletion oder Silencing, bspw. im Glioblastom [39] oder durch Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren, bspw.



in manchen Lymphomen, zu einer PD-L1 Überexpression führen [40]. Zudem scheint die intratumorale genetische Heterogenität auf die Tumorevolution und die Resistenzbildung einen Einfluss zu nehmen [41]. Zum anderen zählen dazu die adaptiven Mechanismen in der Mikroumgebung des Tumors, eine sog. „adaptive Immunresistenz“ [20, 42]. Dabei nutzt der Tumor die physiologische Induktion von PD-L1 aus, um sich gegen eine Immunantwort des Körpers zu schützen. Dies wird u. a. dadurch ermöglicht, dass, ähnlich zu anderen Epithelialen- und Stroma-Zellen in gesunden Geweben, auch in den meisten Krebszellen PD-L1 durch Interferone, vor allem Interferon- $\gamma$ , induziert wird [43, 44]. PD-L1 und PD-L2 sind allerdings nicht nur Liganden für PD-1, sondern haben weitere Funktionen im Immunsystem. Unabhängig von PD-1, kann z. B. PD-L1 über eine Bindung zu CD80, und PD-L2 über eine Bindung zu RGMb, inhibitorische Signale zu T-Zellen vermitteln [45, 46]. Sie können allerdings, ähnlich wie CTLA-4:CD28, über eine Bindung zu co-stimulatorischen Molekülen stimulierende Signale zu den T-Zellen vermitteln [21, 47]. Die Erkenntnis, dass Tumore von regulatorischen T-Zellen infiltriert werden, dass der Immunmodulator PD-1 in 20% bis 50% der menschlichen Tumore exprimiert wird [9, 48], und dass die PD-L1 Expression auf Tumorzellen eine Immunresistenz vermitteln kann [33, 36], führte zu der Entwicklung von Antikörpern, die die Interaktion auf der Ebene von PD-L1, die sog. Anti-PD-L1, und auf der Ebene von PD-1, die sog. Anti-PD-1, inhibieren. Dies kann die Anzahl oder die suppressive Aktivität von intratumoralen regulatorischen T-Zellen reduzieren und somit die immunogene Aktivität gegen den Tumor unterstützen [49]. Im Gegensatz zu CTLA-4, das in der Regulation von einer T-Zellen-Aktivierung beteiligt ist, reguliert PD-1 vor allem die Aktivität der Effektor-T-Zellen in den Geweben und Tumoren [3]. Zusätzlich, im Gegensatz zu CTLA-4, wird PD-1 auch auf Zellen, die keine T-Zellen sind, exprimiert: auf Makrophagen, dendritischen Zellen, B- und NK-Zellen, wo er ihre lytische Aktivität limitiert [33, 50]. Daher können außerdem PD-1-Inhibitoren einen Einfluss auf die Aktivität von NK-Zellen in den Tumoren oder in ihrer Mikroumgebung haben und die Produktion von Antikörpern beschleunigen [3]. Die Expression von PD-L1 kann zudem zwischen der primären Tumorlokalisation und den Tumormetastasen, im selben Patienten und zwischen verschiedenen Patienten, variieren [51-53].

Auch wenn einer der wichtigsten Einflüsse von PD-1 in der Limitierung der T-Zellen-Aktivität in den Geweben besteht, bleibt der genaue Wirkmechanismus der PD-1-

Blockade kompliziert und kann in weiterer Hinsicht immunogene Einflüsse haben. Eine dauernde PD-1 Überexpression, wie z. B. im Falle einer chronischen Antigenexposition im Rahmen einer viralen Infektion oder Tumorerkrankung, könnte ebenfalls zu einer Anergie von verwandten antigen-spezifischen T-Zellen führen. Eine Blockade der PD-1 Signalwege könnte aber auch die feine Balance auf Höhe der Frühaktivierung der T-Zellen in Richtung Toleranz gegen Antigenexposition in den sekundären Lymphorganen kippen [3].

#### 1.6 Immunantwort und die Effektivität einer Therapie mit ICIs

Die Effektivität einer Immunantwort gegen Krebszellen durch ICIs ist mit einer Typ-I-Immunantwort assoziiert. Dazu zählen die Produktion von Zytokinen wie  $\text{INF-}\gamma$  und direkte lytische T-Zell-Funktionen von  $\text{CD8}^+$ -T-Zellen [7, 22]. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Blockade von PD-1-Signalwegen in eine erhöhte Produktion von Interferon- $\gamma$  in der Tumorzellenumgebung resultiert und dadurch zur Zytokin-vermittelten Migration von Immunzellen in die Tumorumgebung führt [54]. Melanomzellen, die gegen eine ICIs-Therapie resistent sind, sprechen auf die Therapie mit  $\text{INF-}\gamma$  nicht an. Solche Zellen exprimieren neben Immuncheckpoints Faktoren, wie z.B. STAT1 (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription 1) und IRFs (Interferon-Regulationsfaktoren), die zu einer Interferon-Resistenz führen können [55, 56]. Weiterhin konnte man in Tumoren von Melanom-Patienten, die anfänglich auf eine Therapie mit PD-1-Inhibitoren angesprochen, aber später einen Rückfall erlitten haben, Mutationen finden, die mit einem subsequents Expressionsverlust von MHC-1-Molekülen auf ihrer Oberfläche assoziiert waren, und die dadurch einer T-Zell-Erkennung entgehen konnten [56]. An Melanom- und NSCLC-Patienten konnte demonstriert werden, dass die Effektivität der Therapie mit PD-1-Inhibitoren mit der Expression von IFNG, dem Gen, welches für  $\text{INF-}\gamma$  kodiert, korreliert. Das progressionsfreie Überleben war bei Melanom- und NSCLC-Patienten mit hoher IFNG-Expression signifikant länger als bei Patienten mit niedriger IFNG-Expression [55]. Unterschiede in der Anzahl somatischer Mutationen zwischen verschiedenen Tumoren korrelierten also auch mit dem Effekt von ICIs; malignes Melanom und NSCLC waren mit einer hohen Anzahl somatischer Mutationen und einer besseren Response assoziiert [51, 57, 58]. Zudem wurde das Auftreten von Antikörpern gegen den ICI oder von

neutralisierenden Antikörpern während der Immuntherapie auf die Wirksamkeit der Therapie hin untersucht; eine Assoziation mit einem Wirksamkeitsverlust konnte aber nicht demonstriert werden [59].

### 1.7 Unerwünschte immunvermittelte Ereignisse in der Immuntherapie

Die Therapie mit ICIs kann mit unerwünschten immunvermittelten Ereignissen (irAEs; Immune Related Adverse Events) verbunden sein, die alle Körperorgane betreffen und zu autoimmuner Zerstörung der Gewebe führen können. Der genaue pathophysiologische Prozess ist noch nicht völlig erforscht, allerdings dürften eine verstärkte T-Zell-Aktivität, eine B-Zell-vermittelte Autoantikörperproduktion sowie eine kreuzreaktive tumorale Antigenität eine mögliche Rolle spielen [14]. Zudem weisen ICIs im Vergleich zur Chemotherapie oder zur Therapie mit „Biologicals“ ein anderes Toxizitätsspektrum auf [60-63]. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse kann anhand von CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) in fünf Schweregradstufen klassifiziert werden, von denen Grad-I am mildesten ausfällt, und Grad-V den Tod des Patienten bedeutet [64]. Zu den häufigsten irAEs gehören dermatologische Ereignisse, die sich oft als verschiedene Variationen von retikularen, makulopapulösen und erythematösen Hautauschlägen manifestieren können [65, 66]. Zu den anderen häufigen Organmanifestationen gehören der Gastrointestinaltrakt, inkl. Leber und Pankreas, sowie das endokrine System. In selteneren Fällen kann die Therapie mit ICIs auch andere Körperorgane betreffen, wie die Nieren, die Lunge, das periphere und zentrale Nervensystem, die Augen und das muskuloskeletale System [67-69]. IrAEs sind heterogen und können in ihrer Ausprägung zwischen Patienten stark variieren. Bestimmte irAEs treten allerdings häufiger während der Therapie mit bestimmten ICIs auf: Exanthem, Kolitis und Hypophysitis sind häufiger mit CTLA-4-Inhibitoren; Vitiligo, Pneumonitis, Hypothyreose und Arthralgie sind häufiger mit PD-1-Inhibitoren [70]. Zudem kann sich die Häufigkeit von irAEs auch zwischen den verschiedenen PD-1-Inhibitoren unterscheiden: In einer Metaanalyse bei NSCLC-Patienten wurden Arthralgie, Pneumonitis und hepatische Toxizität häufiger unter Pembrolizumab beobachtet, während endokrine irAEs häufiger unter Nivolumab auftraten [71]. Die Häufigkeit von irAEs ist höher für die Therapie mit CTLA-4-Inhibitoren wie Ipilimumab als für die Therapie mit PD-1-Inhibitoren wie Pembrolizumab oder Nivolumab [72, 73],

und sie ist ebenfalls höher, wenn CTLA-4-Inhibitoren mit PD-1-Inhibitoren kombiniert werden, als für jeden allein [74, 75]. IrAEs Grad III/IV treten häufiger während der Therapie mit CTLA-4-Inhibitoren als während der Therapie mit PD-1-Inhibitoren (31% versus 10%) auf [70]. Neben der Kombination von ICIs treten irAEs unter bestimmten Dosierungen und Applikationsintervallen häufiger auf: So wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom für die Monotherapie mit Ipilimumab, 10 mg/kg alle drei Wochen, oder für die Kombinationstherapie von Nivolumab, 1 mg/kg + Ipilimumab, 3mg/kg alle drei Wochen, eine höhere Rate an irAEs beschrieben, als für die Monotherapie mit Pembrolizumab, 2 mg/kg alle drei Wochen, als für die Monotherapie mit Nivolumab, 3 mg/kg alle zwei Wochen, oder als für die Monotherapie mit Pembrolizumab, 10 mg/kg alle drei Wochen [76].

#### 1.8 Inzidenz von irAEs bei NSCLC- und Melanom-Patienten

Während einer Therapie mit ICIs treten irAEs in Abhängigkeit der angewandten ICI mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 54% bis 76% auf [71]. In einem systematischen Review von 48 Studien mit 6.938 Patienten wurde die Häufigkeit von irAEs während der Immuntherapie mit CTLA-4- und PD-1-Inhibitoren im Zeitraum von 2003 bis 2015 zusammengefasst [70]. Die häufigsten irAEs Grad III/IV waren endokrine (Schilddrüse>Hypophyse>Nebenniere), gefolgt von gastrointestinalen (Diarrhö, Kolitis), pulmonalen (Pneumonitis) und dermatologischen (Exantheme, Pruritus und Vitiligo) Manifestationen. Insgesamt traten bestimmte Ereignisse, wie Kolitis (OR 8,7; 95% KI: 5,8–12,9), Hypophysitis (OR 6,5; 95% KI: 3,0–14,3) und Hautausschlag (OR 2,0; 95% KI: 1,8–2,3) häufiger mit CTLA-4-Inhibitoren auf, während Pneumonitis (OR 6,4; 95% KI: 3,2–12,7), Hypothyreose (OR 4,3; 95% KI: 2,9–6,3), Arthralgie (OR 3,5; 95% KI: 2,6–4,8) und Vitiligo (OR 3,5; 95% KI 2,3–5,3) häufiger mit PD-1-Inhibitoren auftraten. Therapieabbruchraten lagen für PD-1-Inhibitoren zwischen 3% und 12%, für CDLA-4-Inhibitoren zwischen 3% und 25%. Kolitis war das am häufigsten zum Therapieabbruch führende irAE. IrAEs Grad V (Tod des Patienten) waren insgesamt selten für Pembrolizumab und Nivolumab (0,1% vs. 0,3%). Die Inzidenz von irAEs zwischen Melanom- (n=2048) und NSCLC- (n=1030) Patienten, behandelt nur mit PD-1-Inhibitoren (ausgenommen waren die CTLA-4-Inhibitoren, die häufiger für Melanom als NSCLC in Verwendung waren), war für bestimmte Ereignisse, wie Kolitis (OR 4,2, 95%

KI 1,3–14,0), Diarrhö (OR 1,9, 95% KI 1,5–2,5), Pruritus (OR 2,4, 95% KI 1,9–3,1) und Exanthem (OR 1,8, 95% KI 1,4–2,3) bei Melanom-Patienten häufiger, wobei Pneumonitis häufiger bei NSCLC-Patienten (OR 0,4, 95% KI (0,3–0,7)) auftrat. In diesem Zusammenhang, auch wenn irAEs mit steigender Dosis häufiger auftraten, ergab sich nur für Pneumonitis während der Therapie mit Nivolumab ein statistisch signifikanter Unterschied; 10mg vs. 3mg (HR 2,76; 95% KI: 1,23–6,18). Die Unterschiede in der Häufigkeit von irAEs und deren Toxizität bei Melanom und NSCLC könnten an den histologischen Unterschieden in der Mikroumgebung, der Bildung von Neoantigenen und der adaptiven Immunantwort liegen [77-79]. Insgesamt treten irAEs während der Therapie mit ICIs nicht tumorspezifisch auf [80], auch wenn sich die Häufigkeit bestimmter irAEs unter den Tumoren unterscheiden kann [70]. Eine Reihe von Biomarkern wurde als mögliche Prädiktoren für eine erhöhte Rate an irAEs beschrieben, wie z.B. das Vorhandensein von Autoantikörpern vor Beginn der Immuntherapie oder die erhöhte Konzentration von Cytokinen mit bestimmten irAEs (z.B. IL-17 und Kolitis), allerdings fehlt aktuell noch die Validation solcher Prädiktoren in großen Studien und die klinische Relevanz ist noch unklar [14, 81-83].

### 1.9 Das zeitliche Auftreten von irAEs

Die meisten irAEs treten während der Therapie mit ICIs in den früheren Therapiephasen auf, vor allem im Laufe der ersten Wochen bis drei Monate nach Therapiebeginn, und können alle Körperorgane betreffen [84]. Der mediane Zeitpunkt des Eintretens von irAEs liegt zwischen zwei bis 16 Wochen ab der Erstgabe [85]. In den ersten vier Wochen nach Therapiebeginn ist das Risiko für das Auftreten von klinisch relevanten irAEs höher als die nach den ersten vier Wochen (Odds Ratio 3,3; 95%-KI: 1,95-5,02) [86]. IrAEs von verschiedenen Organsystemen können sich im mittleren zeitlichen Erstauftritt voneinander unterscheiden, so wird z.B. für pulmonale Ereignisse oft ein späterer medianer Eintritt im Vergleich zu gastrointestinalen oder dermatologischen Ereignissen berichtet [84]. Weil sich die Therapiedauer mit ICIs unterscheiden und nicht immer genau definiert werden kann, können irAEs auch erst gegen Ende oder nach Beendigung der Therapie ohne zeitlichen Zusammenhang auftreten [21]. Zum Zeitpunkt des Eintretens von irAEs wurde in manchen Fällen sogar über eine Zeitspanne von mehreren Monaten bis über ein Jahr nach dem Therapieende berichtet [14, 81, 87]. Zudem haben Patienten

mit einer Kombinationstherapie von ICI ein höheres Risiko für ein früheres Auftreten von irAEs im Vergleich zu einer Monotherapie [86].

#### 1.10 Häufigkeit von irAEs in verschiedenen Altersgruppen

Das Auftreten von irAEs bei Patienten in hohem Alter besitzt eine immense klinische Relevanz, denn mit steigendem Alter erhöht sich die Diagnoserate maligner Erkrankungen. Patienten über 65 Jahre bilden bereits die größte Gruppe von Patienten mit malignen Erkrankungen [88]. Gerade die aufgrund der Immuntherapie auftretenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse haben per se keine erhöhte Toxizität bei älteren Patienten, wie es sich zunächst vermuten ließe [89]. Bislang konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, ob ältere Patienten in der Tat eine höhere therapieassoziierte Toxizität erleiden, oder im Gegenteil sogar durch eine Immunoseneszenz oder durch die Abnahme der Leistungsfähigkeit des Immunsystems im Alter eine mögliche primäre Resistenz dagegen besitzen [90, 91]. In einer von der FDA durchgeführten Subgruppenanalyse für die Immuntherapie mit Nivolumab hatten Patienten  $\geq 70$  Jahre zwar mehr irAEs Grad III/IV als Patienten  $< 65$  Jahre (71,7% vs. 58,4%), für eine Altersgrenze von 65 Jahren waren es 58,4% vs. 62,6%. Allerdings wurde in dieser Analyse die statistische Signifikanz dieser Unterschiede nicht weiter ermittelt [92, 93]. In mehreren Studien konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von irAEs zwischen jüngeren und älteren Patienten mit einer Altersgrenze bis 65 oder bis 70 Jahre festgestellt werden [93-97]. Allerdings handelt es sich in vielen Studien auch um eine Subgruppenanalyse von Patienten in klinischen Studien. Einige Studien konnten eine ähnliche Auftretenswahrscheinlichkeit von Ereignissen bei jüngeren und älteren Patienten demonstrieren. Die im Jahr 2019 veröffentlichten Ergebnisse aus den KEYNOTE Studien konnten für mit Pembrolizumab behandelte Patienten keinen Unterschied in der Auftretenswahrscheinlichkeit von irAEs zwischen Patienten  $< 75$  und  $> 75$  Jahre zeigen [98]. In der CheckMate Studie 153 mit 1.426 Patienten, von denen 39% über 70 Jahre alt waren und 9% einen Performance Status (PS) von ECOG 2 hatten, konnte für Nivolumab kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten  $< 70$  und  $> 70$  Jahre in dem Auftreten von irAEs aller Grade oder von irAEs der Grade III/IV (12%-14%) festgestellt werden [99]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 aus neun randomisierten Studien und insgesamt 5.535 Patienten war für Pembrolizumab und

Nivolumab eine Rate von 12,9% für irAEs Grad III/IV angegeben [100]. Weitere Studien unterstützen die Beobachtung, dass in Hinblick auf das Alter allein insgesamt kein höheres Aufkommen von irAEs im Allgemeinen zu erwarten ist [101-104], dennoch besteht eine unterschiedliche Varietät in der Häufigkeit bestimmter irAEs [105] und eine unterschiedliche Toxizität der irAEs zwischen den Geschlechtern [106, 107]. So konnte in einer Studie aus dem Jahr 2021 bei 17.006 Patienten mit NSCLC für bestimmte organbezogene irAEs, wie pneumologische Toxizität, eine höhere, für andere allerdings, wie Hepatitis, eine niedrige Inzidenz unter älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre festgestellt werden [108]. Eine andere Studie konnte zeigen, dass bei Patienten  $\geq 70$  Jahre mehr hautbezogene irAEs als bei Patienten  $\leq 65$  Jahre auftraten [109]. In einer weiteren Studie waren endokrine irAEs niedriger bei Patienten  $< 70$  Jahre, während die älteren Patienten anfälliger für die Entwicklung multipler irAEs waren [105]. Eine niedrige Infiltration der B-Zellen, der CD8+-T-Zellen und der myeloidischen dendritischen Zellen bei älteren Patienten kann auf eine reduzierte Immunität und erhöhte Rate an irAEs bei diesen Patienten hindeuten [108].

Da einige Patienten im Laufe der gesamten Immuntherapie bis nach Therapieende keine irAEs entwickeln, andere aber bereits nach einer einmaligen Gabe schwerwiegende lebensbedrohliche irAEs erleiden, bleibt noch unklar, inwieweit patientenbezogene Merkmale neben anderen Faktoren für die Variabilität des Auftretens von irAEs zwischen Patienten verantwortlich sind [14].

### 1.11 Das Auftreten von irAEs und die Therapiewirksamkeit

Die Effektivität der Immuntherapie mit ICIs ist nicht bei allen Patienten und Tumorentitäten gleich, sodass mehrere Versuche zur Identifikation von Biomarkern zur qualitativen Einschätzung des Therapieerfolgs durchgeführt werden. Viele solcher Versuche bleiben aber explorativer Natur; die klinische Implementierung von Biomarkern kann sich kompliziert, teuer und wenig praktikabel gestalten. Da aber die Immuntherapie mit ICIs einerseits mit erheblichen Kosten verbunden ist, andererseits bei manchen Patienten mit Therapie Nebenwirkungen assoziiert ist, welche z.T. lebensgefährlich bis tödlich sein können, kann die Identifikation von Biomarkern zur Einschätzung eines Therapiebenefits oder eines Therapieansprechens vor Beginn und während der Therapie großen Nutzen mit sich bringen [110, 111]. Als wichtiger

Biomarker zur Prädiktion eines Therapieansprechens noch vor Beginn der Therapie mit CTLA-4-, PD-1-, und PD-L1-Inhibitoren zählt die Bestimmung der PD-L1-Expression [8, 98, 112-116]. Inzwischen zeigen allerdings weitere Studien diskrepante Ergebnisse in Bezug auf den PD-L1-Status sowie ein Therapieansprechen auch in PD-L1-negativem Tumorgewebe [117, 118]. Als mögliche Erklärung werden eine PD-L1-Heterogenität, verschiedene Detektionsmethoden der PD-L1-Expression, unterschiedliche Cut-offs für die PD-L1-Expression und diverse Mechanismen der PD-L1-Hochregulation angeführt [111]. Eine Reihe weiterer Biomarker mit z.T. vielversprechendem Potenzial für die klinische Anwendung wird in der aktuellen Literatur genannt, vor allem in Hinsicht auf tumorinfiltrierende Immunzellen, IFN- $\gamma$ , Neoantigene, Tumormutationslast, Mismatch-Repair-Defizienz, epigenetische Modifikationen und weitere [111]. Während der Therapie gelten derzeit irAEs als vielversprechende Marker für das Therapieansprechen und den Therapiebenefit [119-126]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 war das Auftreten von irAEs unabhängig von der Tumorart mit der Therapieansprechrates assoziiert [127]. Eine Assoziation zwischen dem Auftreten von irAEs konnte in Bezug auf das Therapieansprechen, das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) beobachtet werden [119, 120, 122, 124, 125, 128-132]. Im Einzelnen ist die Assoziation aber nicht für alle organsystembezogenen irAEs und dann auch nicht für jedes irAE vorhanden: Eine Metaanalyse von ICIs bei Lungenkarzinom-Patienten zeigte eine Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und den dermatologischen, endokrinen und gastrointestinalen irAEs, aber keine Assoziation mit hepatobiliären oder pulmonalen irAEs [119]. Eine weitere systemische Analyse von ICIs bei Melanom-Patienten konnte z.B. eine Assoziation zwischen den irAEs Vitiligo und Exanthem und dem OS, dem PFS und der ORR zeigen. Für bestimmte irAEs, wie beispielsweise Schilddrüsendysfunktion, ergab sich eine Assoziation nur in Bezug auf das Therapieansprechen unter CTLA-4-Inhibitoren, während bei anderen, wie beispielsweise Kolitis, keine Assoziation mehr mit dem OS, dem PFS oder der ORR stattfand [125]. Zudem scheint es auch eine Korrelation zwischen der Anzahl der auftretenden irAEs und dem Therapieansprechen sowie dem PFS zu geben [120, 133]. Nicht zuletzt konnte auch die Korrelation von bestimmten irAEs ab Grad III mit dem Therapieansprechen identifiziert werden, nicht aber mit dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben [119].



Viele weitere potenzielle Biomarker wurden bislang identifiziert, allerdings fehlt hier aktuell noch eine endgültige Datenlage. Die Assoziation von manchen Biomarkern mit dem Gesamtüberleben macht diese besser als prognostische Marker, während die Assoziation anderer mit der Therapieansprechrates diese besser als prädiktive Biomarker macht [134]. Dazu gehören z.B. bei Melanom-Patienten Tumorgewebe-Biomarker, wie die erhöhte Aktivität der tumorinfiltrierenden CD8+-T-Zellen und die reduzierte Aktivität von regulatorischen T-Zellen [125]. Die Analyse der Tumorgenetik und der Tumorummunität könnte mehrere Biomarker aufdecken, denn ICIs scheinen bei Tumoren mit hoher Mutationslast eine höhere Wirkung zu erzielen [135, 136]. Dadurch, dass viele Neoantigene patienten- und tumorspezifisch sind, die Bestimmung und Analyse solcher Neoantigene und der Mutationslast aufwendig ist sowie der prädiktive Wert solcher positiven Korrelationen in Populationsstudien auf der individuellen Ebene noch unklar ist, bleibt der aktuelle klinische Nutzen noch aus [125, 137, 138].

Des Weiteren werden Blutmarker als geeignete Biomarker für ein Therapiebenefit beschrieben. Ein Beispiel dafür ist die Reduktion des LDH-Wertes durch die Immuntherapie bei Melanom-Patienten [125]. Weitere allgemeine, tumorspezifische und präparatbezogene Biomarker werden in der Literatur ausführlich ausgeführt [110, 111, 125, 126, 136-139].

### 1.12 Therapiewirksamkeit von ICIs im hohen Alter

Die Therapiewirksamkeit kann sowohl anhand objektiver Parameter wie dem Gesamtüberleben (OS), dem progressionsfreien Überleben (PFS), der Krankheitskontrollrate (DCR), der objektiven Responderate (ORR) u.a. evaluiert werden, als auch durch subjektive Kriterien, etwa, wie die Krankheitsbewältigung und Verbesserung der Lebensqualität beeinflusst werden. Patienten in hohem Alter können über weniger Ressourcen zur Bewältigung einer Krankheit verfügen und sind ebenfalls von im Alter höherer Komorbidität und deren Medikation betroffen, was die Therapie, ihre Nebenwirkungen und den Therapiebenefit beeinflussen kann [89]. Aufgrund der im Alter vorkommenden Veränderungen des Immunsystems im Rahmen der Immunoseneszenz ließe sich zunächst vermuten, dass ältere Patienten schlechter auf eine Tumorthherapie ansprechen, die eine antitumorale Wirkung durch Beeinflussung des Immunsystems erzielen soll [140, 141].

Expanded-Access-Programme und retrospektive Studien unter Alltagsbedingungen konnten für die Immuntherapie ähnliche Endergebnisse und eine vergleichbare therapieassoziierte Toxizität für ältere und jüngere Patienten zeigen, auch wenn Metaanalysen existieren, die darauf hingewiesen haben, dass Patienten, die älter als 75 Jahre sind, nicht von einem signifikanten Überlebensvorteil profitierten [90]. Eine andere Metaanalyse konnte eine signifikante Verbesserung des OS im Vergleich zur Kontrollgruppe bei jüngeren und bei älteren Patienten mit einer Altersgrenze von 65-70 Jahren, als auch eine Verbesserung des PFS bei jüngeren und älteren Patienten zeigen. In der Subgruppe der PD-1-Inhibitoren konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten  $\geq 75$  Jahre aufgezeigt werden [142]. Ähnlich konnte in einer anderen Metaanalyse in der Therapie von NSCLC-Patienten mit ICIs kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg zwischen Patienten  $< 65$  und  $\geq 65$  Jahre (HR 0,71 vs. 0,69) gezeigt werden [143].

### 1.13 Das Management von irAEs

Allgemeine und organspezifische Empfehlungsstrategien werden von Seiten der ASCO (American Society of Clinical Oncology), dem NCCN (National Comprehensive Cancer Network) und der ESMO (European Society of Medical Oncology) für das Management von irAEs herausgegeben, die auf einer multinationalen und multidisziplinären Peer-Reviewed Literatur basieren [64, 144]. Im Allgemeinen kann die Therapie mit ICIs unter ärztlicher Aufsicht und Kontrolle fortgesetzt werden, wenn irAEs Grad I auftreten, ausgenommen in den Fällen, in denen bestimmte neurologische, kardiologische oder hämatologische Nebenwirkungen auftreten. Treten irAEs Grad II auf, wird die Therapie temporär pausiert, bis sich die Nebenwirkungen sistieren oder bis sie sich auf Grad I gebessert haben. Dabei kann die Therapie ambulant laufen und Kortikosteroide können topisch bzw. systemisch in Erwägung gezogen werden [68, 69, 145]. Im Falle eines Auftretens von irAEs Grad III wird die Therapie bis zum Sistieren der Nebenwirkungen pausiert und, der irAE entsprechend, mit hochdosierten Kortikosteroiden oder anderen Immunmodulatoren wie Infliximab behandelt, wenn sich die Nebenwirkungen binnen drei bis fünf Tagen unter Kortikosteroiden nicht gebessert haben. Die Therapie mit ICIs wird in der Regel beendet, falls irAEs Grad IV auftreten, ausgenommen mancher Endokrinopathien, die gut medikamentös beherrschbar sind. Viele irAEs können mit

hochdosierten Kortikosteroiden (Prednisolon oder Methylprednisolon 1-2 mg/kg/d) mit Ausschleichen über vier bis sechs Wochen erfolgreich behandelt werden [64]. Die Beendigung der Behandlung mit Kortikosteroiden erfolgt langsam und vorsichtig, um auch den möglichen Rückfall von irAEs zu minimieren [144]. Während der Therapie mit Kortikosteroiden sollten andere Komorbiditäten berücksichtigt werden, die sich durch die Gabe von Kortikosteroiden verschlimmern und sogar eskalieren können. Dies kann vor allem bei älteren Patienten der Fall sein, die häufiger unter Ödemen, Schlafstörungen und Demenz leiden. Diabetes ist eine weitere in hohem Alter häufige Morbidität, die durch die gleichzeitige Gabe von Steroiden in eine hyperglykämische Krise führen kann. Selbst bei gut kontrollierten Diabetespatienten ohne Insulinbedarf kann durch eine verlängerte Gabe von Steroiden eine Insulinsubstitution notwendig sein [93, 103]. Neben irAEs können während der Therapie weitere auch nicht immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, unter denen Müdigkeit am häufigsten vertreten ist [65]. Nicht immunvermittelte Nebenwirkungen könnten allerdings auch an anderen medikamentösen, nicht tumorbezogenen und tumorbezogenen Ursachen liegen. Besonders Endokrinopathien, die die Hypophyse, die Schilddrüse und die Nebennieren betreffen, können sich mit unspezifischen Symptomen, wie Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen und Visusänderungen manifestieren. In diesen Fällen können laborchemische Veränderungen und bildgebende Verfahren wegweisend sein [146]. Andere Nebenwirkungen, wie z. B. Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen, wurden oftmals in zeitlichem Zusammenhang mit der intravenösen Gabe von ICIs berichtet. Diese sind allerdings oftmals mild und führen nur selten zu lebensbedrohlichen Zuständen [73, 79]. Überwachung, korrekte Berichterstattung der Symptome, eine schnelle Evaluation und Management stellen die beste Prävention vor einer Eskalation zu schwerwiegenden Ereignissen dar [93]. Während auf bestimmte Ereignisse durch Veränderung von Laborwerten rückgeschlossen werden kann, ist es bei anderen Ereignissen vonnöten, dass der Patient dem behandelnden Arzt von den Symptomen berichtet. Dies kann vor allem für das Management von irAEs bei geriatrischen Patienten schwierig sein, die u. U. unter kognitiven Beeinträchtigungen leiden. Besonders solche Fälle bedürfen einer engmaschigeren Überwachung und der Einbeziehung der Pflegekraft, um das Management von irAEs in hohem Alter zu optimieren. Besonders bei älteren Patienten sind manche therapiebezogenen Ereignisse von anderen Beschwerden,

die eine höhere Inzidenz und Prävalenz im fortgeschrittenen Alter haben, schwieriger untereinander zu differenzieren. Dazu zählen u. a. gastrointestinale (i.e. Obstipation), neurologische (i.e. Schwindel), Muskel- und Skelett- (i.e. Arthralgie) oder allgemeine Beschwerden (i.e. Fatigue, Ödeme) [93]. Beispielsweise wurden Ereignisse wie Arthralgien und Myalgien mit einer Inzidenz von 25% berichtet [71]. In einer weiteren Studie konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit bereits klinisch diagnostizierter Arthritis durch eine Kombinationstherapie von ICIs wahrscheinlicher Kniebeschwerden entwickelten im Vergleich zur Monotherapie, und dass Arthritis und eine Beteiligung der kleinen Gelenkpartien als einzige irAE berichtet wurden [147].

## 2 FRAGESTELLUNG

Seit einigen Jahren sind Immuncheckpoint-Inhibitoren integraler Bestandteil in der Therapie verschiedener maligner Erkrankungen und ergänzen oder ersetzen sogar bereits die vor der Ära der Immuntherapie jahrelang praktizierten Therapien [148-153]. Mit deutlich besserer Verträglichkeit und signifikanter Verlängerung der Überlebenszeit, Erhalt der Lebensqualität der Betroffenen sowie langanhaltender Remissionen selbst nach Absetzen der Therapie sind Immuncheckpoint-Inhibitoren anderen Therapiekonzepten, wie beispielweise einer Chemotherapie, überlegen und haben als Mono- oder Kombinationstherapie die Tumorbehandlung revolutioniert [98, 99, 154-156]. Jüngste Erkenntnisse zu ihrer Effektivität und ihrem Einfluss auf die Mikroumgebung des Tumors machen die zukünftige Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren selbst in der neoadjuvanten Therapie wahrscheinlich [157-159]. Patienten, welche unter einem bestimmten Immuncheckpoint-Inhibitor einen Progress erlitten haben, scheinen durch den Wechsel auf einen anderen Immuncheckpoint-Inhibitor erneut auf die Therapie ansprechen zu können [160]. Die aktuelle Entwicklung weiterer Immuncheckpoint-Inhibitoren und Erkenntnisse zu dualen oder kombinierten Therapieoptionen versprechen noch bessere Therapiemöglichkeiten [161, 162].

Die Wirkungsweise der Immuncheckpoint-Inhibitoren kann mit einer Reihe von sogenannten unerwünschten immunvermittelten Ereignissen (irAEs) verbunden sein, welche praktisch jedes Körperorgan betreffen und in unterschiedlichem Ausmaß während oder auch nach der Therapie auftreten können [60, 84, 100]. Auch wenn die Schweregrade der meisten irAEs eine ambulante Behandlung ermöglichen, können potenziell auch schwerwiegende, lebensbedrohliche irAEs auftreten, welche eine ärztliche Intervention und Überwachung sowie ein medikamentöses Gegensteuern unter stationären Bedingungen erforderlich machen [64]. Erkenntnisse und besseres Verständnis des Managements und der Konsequenzen der auftretenden irAEs sind vor allem bei älteren Patienten wichtig, denn obwohl das Alter eines der wichtigsten Risikofaktoren in der Entwicklung vieler Tumore ist, sind ältere Patienten in klinischen Studien oft unterrepräsentiert, und entsprechende Daten zu irAEs wurden aus post-hoc Analysen ermittelt [89, 163-165]. Ältere Patienten als eine beträchtliche Subgruppe von Tumorerkrankten können im Vergleich zu jüngeren Patienten aufgrund stattfindender

biologischer Prozesse, einer im Alter ansteigenden Anzahl an Begleiterkrankungen und Polypharmazie über geringere Ressourcen für die Krankheitsbewältigung und den Umgang mit Therapienebenwirkungen verfügen [93, 95, 166, 167]. Daher können Daten zu Häufigkeiten von irAEs bei älteren Patienten und deren detaillierte Analyse wichtige Aufschlüsse in der Therapieplanung und im Therapieerfolg mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bringen. Publikationen solcher Ergebnisse waren zum Zeitpunkt der Aufarbeitung der Daten unserer Studie nur wenig vorhanden.

Hauptziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, inwieweit sich die Häufigkeit solcher irAEs bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten unterscheidet, und ob sich mehr ältere Patienten mit einem Therapieabbruch oder erhöhter ärztlicher Intervention aufgrund auftretender irAEs ergeben. Weiterhin haben wir als sekundäre Endpunkte Subgruppen der irAEs, die patientenbezogenen Merkmale sowie die vorher erfolgten Therapien analysiert. Ein Patientenkollektiv von insgesamt 158 Patienten mit 96 Melanom- und 62 NSCLC-Patienten im Zeitraum 02/2015-02/2019 aus dem Universitätsklinikum Würzburg dient als Grundlage dieser retrospektiven Arbeit.

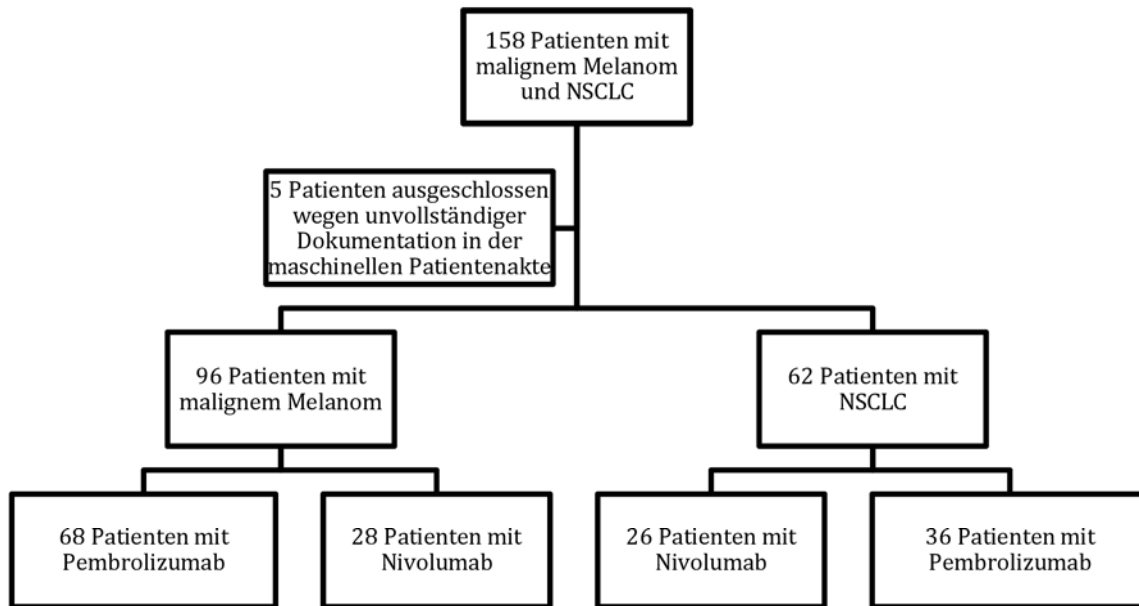
## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 Patientenkohorte und Einschlusskriterien

Die Arbeit ist eine retrospektive unizentrische Kohortenstudie, die an Patientenkollektiven der Kliniken für Dermatologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wurde. Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit in Bezug auf die Patientinnen und Patienten das generische Maskulinum verwendet.

Eine Genehmigung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg bezüglich dieser Arbeit liegt vor (siehe Anhang).

Der hier zugrundeliegende Datensatz umfasst eine Patientenkohorte von insgesamt 158 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom (n=96) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) (n=62). Die Melanom-Kohorte umfasst unter anderem zwei uveale Formen, eine akral-lentigine, eine amelanotische und eine mukosale Form des malignen Melanoms. Die NSCLC-Kohorte umfasst unter anderem einen Patienten mit großzelligem neuroendokrinen Lungenkarzinom, einen Patienten mit undifferenziertem Bronchialkarzinom und einen Patienten mit synchronem Doppelkarzinom. Insgesamt wurden die Patienten mit Melanom und Lungenkarzinom entweder mit Nivolumab (n=28 bzw. n=26) oder mit Pembrolizumab (n=68 bzw. n=36) behandelt (Abbildung 1). Wegen der funktionalen Ähnlichkeit dieser beiden Substanzen wurde die Datenauswertung bezüglich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse dieser beiden Substanzen zusammengefasst [168-170]. Des Weiteren wurde in Bezug auf die irAEs die Auswertung dieser für beide Tumorentitäten Melanom und NSCLC gemeinsam und nicht separat für jede der Tumorentitäten betrachtet, denn, ausgenommen der möglichen Varietät in der Häufigkeit bestimmter irAEs zwischen diesen Tumoren im Einzelnen [70], scheinen irAEs nicht tumorspezifisch zu sein [80].



**Abbildung 1: Das dieser Arbeit zugrundeliegende Patientenkollektiv**

Eine Immuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab wurde bei Patienten mit malignem Melanom von 01.02.2015 (ausgenommen ein Patient aus dem Jahr 2012) bis 29.11.18, bzw. bei Patienten mit NSCLC von 04.05.2016 bis 18.05.18 begonnen. Der Datenschnittpunkt für die Datenerhebung wurde auf den 12.02.2019 gesetzt, um eine ausreichende Nachbeobachtungszeit und Datenreife zu ermöglichen. Alle irAEs im Rahmen der Immuntherapie wurden für die Patienten, die Immuntherapie als Erstlinien-Therapie, als auch für die Patienten, die Immuntherapie nach Radio-, Chemo- oder zielgerichteter Therapie als spätere Therapielinie erhalten haben, erfasst. Sowohl soziodemographische als auch patientenbezogene Merkmale zum Therapiebeginn wurden für den großen Teil der Patienten aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS, SAPXXX) gesammelt.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die umfassende und detaillierte Erfassung des irAEs-Profiles und der Schweregrade aus den Patientenakten gerichtet, auf das zeitliche Auftreten der irAEs, die Konsequenz von auftretenden irAEs in Bezug auf ärztlich eingeleitete Intervention und auf Therapiepause oder -abbruch. Für die Datenanalyse wurden Patienten mit Immuntherapieabbruch gemeinsam mit Patienten, welche die Immuntherapie aufgrund von auftretenden irAEs pausiert und im Verlauf ggf. weitergeführt haben, zusammen betrachtet, denn für beide Gruppen konnte kein



Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben festgestellt werden [171].

### 3.2 Definition von Endpunkten und Datenakquise

Der erste Abschnitt dieser Arbeit analysiert das Auftreten von irAEs für verschiedene Patientengruppen. Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Immuntherapie auftraten, wurden zunächst als auf die Immuntherapie bezogene unerwünschte Ereignisse betrachtet. Im Weiteren wurde eine weitere Gruppe von spezifisch-immunologischen unerwünschten Ereignissen analysiert. Angelehnt an die Herangehensweise anderer Studien haben wir ein Cut-Off-Alter von 70 Jahren gewählt sowie auch die weitere Einteilung von Altersgruppen durchgeführt [98, 172]. Das Erfassen von irAEs und deren Schweregrad wurde nach dem „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0“ durchgeführt. Zudem wurden Angaben zur ärztlichen Intervention, zu eingeleiteten Therapien und zu Therapiepause oder -abbruch aufgrund von auftretenden irAEs dokumentiert sowie die folgenden Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, UICC-Stadium (nach AJCC-Klassifikation 2009), Komedikation, Komorbidität, der Performance Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Body-Mass-Index (BMI), vorherige Tumorthérapien, zeitliche und räumliche Entfernung vom Universitätsklinikum Würzburg (basierend auf der Postleitzahl des Wohnortes des Patienten) und die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate) nach den Kriterien der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) [173], der Zeitpunkt der Erstdiagnose, der Ersttherapie, der Progression, des Therapieendes und des Erstauftretens von irAEs.

### 3.3 Verwendete statistische Verfahren

Die Primärdaten wurden aus KIS des Universitätsklinikums Würzburg (SAP) in einer Exceltabelle (Microsoft Office Excel 2013) erfasst. Anschließend erfolgte der Datentransfer zur statistischen Auswertung in SPSS (IBM, Version 26).

Zur retrospektiven Datenanalyse wurden mit SPSS kategoriale Variablen von klinischen und demographischen Charakteristika mit Chi-Quadrat-Testungen oder dem exakten Test nach Fisher verglichen. Bei mehrfachen Vergleichen wurden signifikante Paare mit den kleineren Spaltenanteilen in der Kategorie mit den größeren Spaltenanteilen angegeben

und die Tests mithilfe der Bonferroni-Korrektur an alle paarweisen Vergleiche innerhalb einer Zeile der jeweils innersten Untertabelle angepasst.

Gruppenanalysen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Mediantest durchgeführt.

Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig, und ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die graphische Darstellung erfolgte mithilfe von Excel 2013 (Microsoft Office) und SPSS Version 26 (IBM); die tabellarische Darstellung anhand von Word 2013, Excel 2013 (Microsoft Office) und SPSS Version 26 (IBM).

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Patientenkollektiv

**Tabelle 1: Klinische Charakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs**

	Gesamt	NSCLC	Melanom
Patientenzahl (n,%)	n=158 (100,0)	n=62 (39,2)	n=96 (60,8)
Wirkstoff			
Nivolumab	54 (34,2)	26 (41,9)	28 (29,2)
Erstlinie	15 (27,8)	0 (0,0)	15 (53,6)
Zweitlinie	39 (72,2)	26 (100)	13 (46,4)
Pembrolizumab	104 (65,8)	36 (58,1)	68 (70,8)
Erstlinie	50 (48,1)	12 (33,3)	38 (55,9)
Zweitlinie	54 (51,9)	24 (66,7)	30 (44,1)
Geschlecht			
Männer	96 (60,8)	35 (56,5)	61 (63,5)
Frauen	62 (39,2)	27 (43,5)	35 (36,5)
Alter			
<70 Jahre	84 (53,2)	40 (64,5)	44 (45,8)
≥70 Jahre	74 (46,8)	22 (35,5)	52 (54,2)
Komedikation	n=156 (98,7)	n=61 (39,1)	n=95 (60,9)
<3	41 (26,3)	18 (29,5)	23 (24,2)
3-5	35 (22,4)	17 (27,9)	18 (18,9)
>5	80 (51,3)	26 (42,6)	54 (56,9)
Komorbidität			
<3	43 (27,6)	21 (34,4)	22 (23,2)
3-5	49 (31,4)	26 (42,6)	23 (24,2)
>5	64 (41,0)	14 (23,0)	50 (52,6)
ECOG	n=150 (94,9)	n=55 (36,7)	n=95 (63,3)
0	100 (66,7)	34 (61,8)	66 (69,5)
1	36 (24,0)	17 (30,9)	19 (20,0)
2	12 (8,0)	4 (7,3)	8 (8,4)
3	2 (1,3)	0	2 (2,1)

UICC-Std.	n=153 (96,8)	n=59 (38,6)	n=94 (61,4)
III*	2 (1,3)	2 (3,4)	0 (0)
IIIA	3 (2)	3 (5,1)	0 (0)
IIIB	3 (2,6)	3 (5,1)	0 (0)
IIIC	6 (3,9)	0 (0)	6 (6,4)
IV	139 (90,8)	51 (86,4)	88 (93,6)
BMI	n=144 (91,9)	61 (42,4)	83 (57,6)
<18,5	5 (3,5)	5 (8,2)	0 (0)
18,5-24,9	63 (43,7)	34 (55,7)	29 (34,9)
25-29,9	45 (31,2)	10 (16,4)	35 (42,2)
>30	31 (21,5)	12 (19,7)	19 (22,9)
30-34,9	25 (17,3)	10 (16,4)	15 (18,1)
35-39,9	4 (2,8)	1 (1,6)	3 (3,6)
≥40	2 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,2)

\*Nicht näher spezifiziert

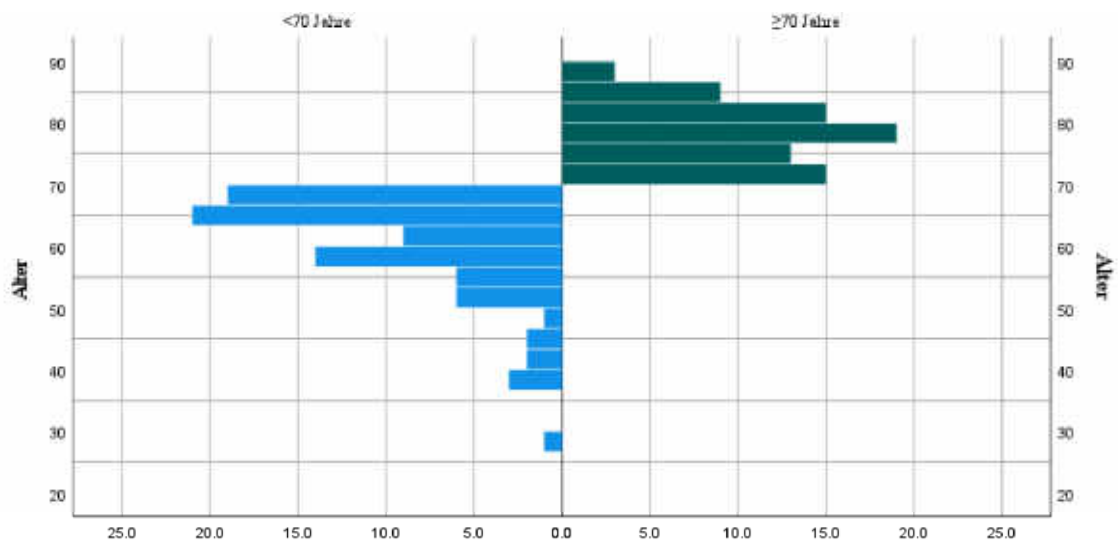
Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst insgesamt 158 Patienten; 96 Patienten in der Kategorie malignes Melanom und 62 Patienten in der Kategorie nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. 65,8% der Patienten haben als PD-1-Inhibitor Pembrolizumab und 34,2% Nivolumab erhalten. Pembrolizumab war unter den PD-1-Inhibitoren bei den NSCLC-Patienten in 19,3% der Fälle Erstlinientherapie und in 38,7% der Fälle eine spätere Therapielinie. Nivolumab wurde hier in der Regel für eine spätere Therapielinie verwendet (41,9% der NSCLC-Patienten). Bei den Patienten mit Melanom wurde Pembrolizumab in 39,6% der Fälle als Erstlinientherapie und in 31,2% der Fälle als spätere Therapielinie verwendet. Nivolumab war in etwa der Hälfte der Fälle (15,6%) Erstlinientherapie und in 13,5% der Fälle spätere Therapielinie.

Die Kohorte inkludiert überwiegend männliche Patienten (60,8% vs. 39,2%). Das mediane Alter aller Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag bei 68,4 Jahren (95%-KI: 66,7-71,7), wobei das mediane Alter der NSCLC-Patienten niedriger war (67,6 Jahre; 95%-KI: 65,1-69,8) und das der Patienten mit malignem Melanom drei Jahre höher (71,7 Jahre; 95%-KI: 67,5-77,0). In der Altersverteilung mit einem Cut-Off von 70 Jahren befinden sich etwas mehr Patienten in der Alterskategorie <70 Jahre (53,2% vs. 46,8%). In der Alterskategorie <70 Jahre ergibt sich in etwa der gleiche Anteil von Männern und

Frauen (51,2% vs. 48,8%) – im Vergleich zu der Alterskategorie  $\geq 70$  Jahre, in der Männer verhältnismäßig überrepräsentiert sind (71,6% vs. 28,4%). Etwa die Hälfte der Patienten (51,3%) hatten zu Beginn der Therapie fünf oder mehr anderweitige Medikamente für Begleiterkrankungen (Komedikation) eingenommen, und 41% der Patienten hatten fünf oder mehr zusätzliche Komorbiditäten. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren 31,3% der Patienten übergewichtig (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) und 21,5% adipös (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), von denen sich der überwiegende Teil (17,3%) in der Kategorie Adipositas I-Grades befand. Zu Beginn der Therapie wurden 66,7% der Patienten der Kategorie ECOG 0 und 24% der Kategorie ECOG 1 zugeordnet. 86,4% der NSCLC- und 93,6% der Melanom-Patienten (insgesamt 90,8% der Patienten) waren im Stadium IV; ebenso wurde bei 9,2% der Patienten im nicht-resezierbaren Stadium III eine Immuntherapie begonnen (Tabelle 1).

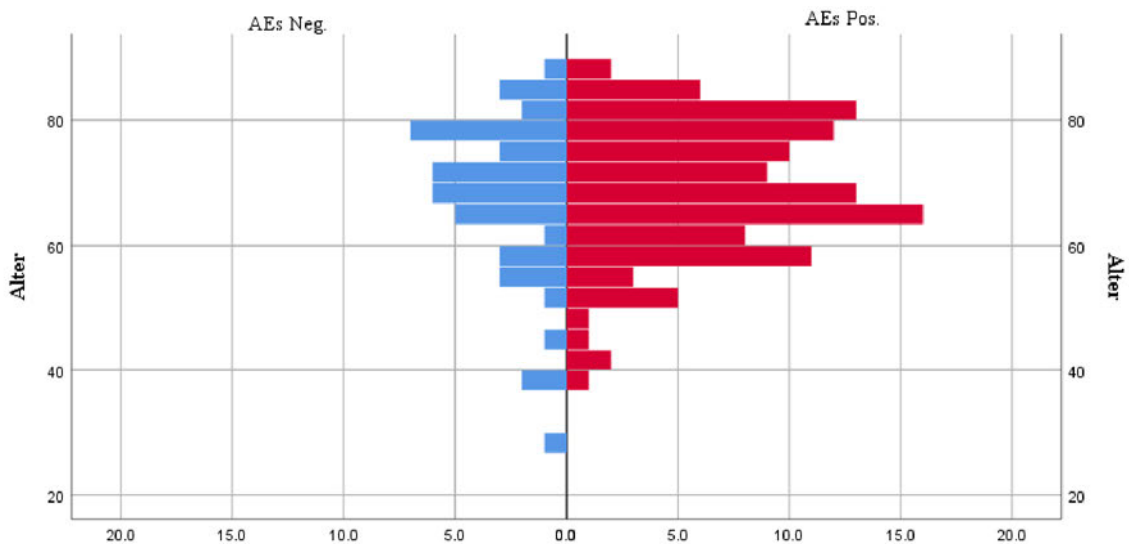
#### 4.2 Unerwünschte Ereignisse während der Immuntherapie und Alter

Vor Beginn der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) wurden alle Patienten über mögliche unerwünschte Ereignisse (irAEs), die infolge einer Therapie mit ICIs auftreten können, aufgeklärt. Die Gaben wurden entweder stationär (z.B. bei Risikofaktoren) oder ambulant in Abständen von zwei- bzw. drei (Nivolumab bzw. Pembrolizumab) Wochen durchgeführt, und die von den Patienten berichteten irAEs wurden in der Patienten- oder Ambulanzakte erfasst. Dabei wurden die bis zur nächsten Gabe auftretenden unerwünschten Ereignisse (AEs) erfasst. Insgesamt traten bei 71,5% (n=113; 95%-KI: 65,0-78,6) der Patienten irAEs im Laufe der Therapie auf. Die meisten irAEs (79,6% der irAEs) sind als Grad I/II, und der Rest (20,4%) als Grad III/IV klassifiziert. Bei 47,8% der irAEs (34,8% der Patienten, ausgenommen drei Patienten, die wegen fehlender Dokumentation ausgeschlossen wurden) wurde ärztlich interveniert, bei 25,9% wurden medikamentös Glukokortikoide (z.B. Methylprednisolon, Prednisolon, Dexamethason, Budesonid) oder andere Immunsuppressiva (z.B. Infliximab) eingesetzt.



**Abbildung 2: Populationspyramide (%) zur Altersverteilung in den Altersgruppen <70 Jahre**

Das mediane Alter der Patienten in der Altersgruppe <70 Jahre ist 62,4 Jahre (n=84; 95%-KI: 59,6-65,1) und das der Patienten in der Altersgruppe ≥70 Jahre ist 78,4 Jahre (n=74; 95%-KI: 76,8-79,4) (Abbildung 2). 95% der Patienten sind im Alter zwischen 46,0 (95%-KI:37,9-53,1) und 84,7 Jahre (95%-KI: 82,9-86,5).



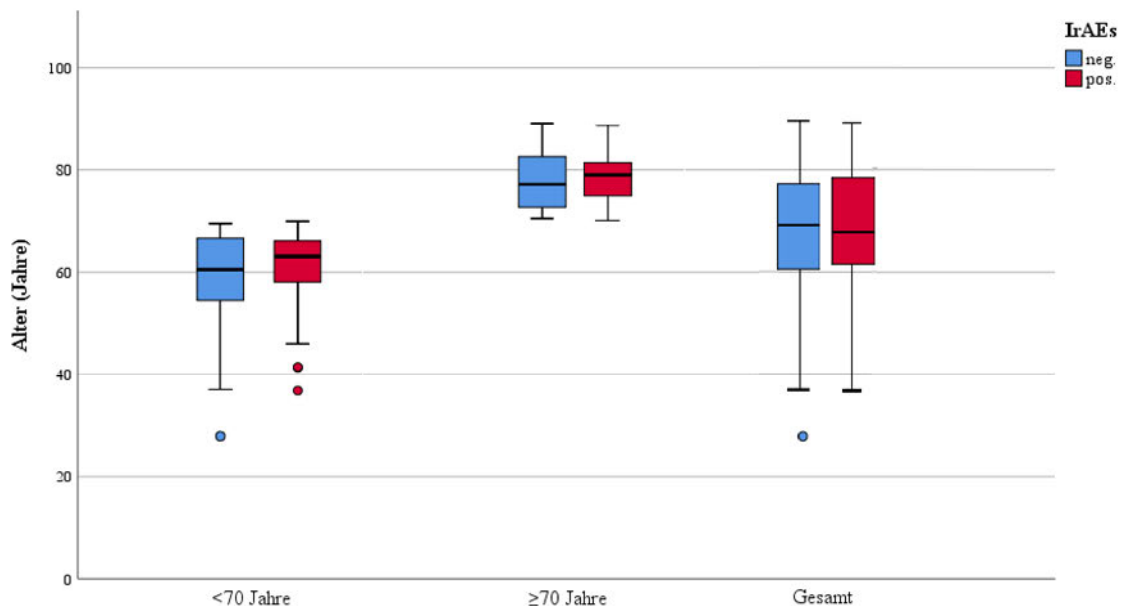
**Abbildung 3: Populationspyramide (%) zur Altersverteilung bei Patienten mit/ohne irAEs**

Das mediane Alter in der Gruppe mit oder ohne irAEs war für beide Gruppen 68 Jahre (68,9 Jahre in der Gruppe ohne im Vergleich zu 68,2 Jahre in der Gruppe mit irAEs) mit einer nicht-Normalverteilung in beiden Gruppen (p=0,031 bzw. p=0,014 bei einem Test nach einer Normalverteilung nach Shapiro-Wilk) (Abbildung 3).

**Tabelle 2: IrAEs Grad I-IV in den Altersgruppen  $\leq 70$  Jahre**

	<70 Jahre n=84 (%)	$\geq 70$ Jahre n=74 (%)	Gesamt n=158 (%)	p
IrAEs pos.	61 (72,6)	52 (70,3)	113 (71,5)	0,744
Grad I/II	52 (61,9)	38 (51,4)	90 (56,9)	0,181
Grad III/IV	9 (10,7)	14 (18,9)	23 (14,6)	0,145

In der Gruppe von Patienten mit irAEs von Grad I bis IV ergeben sich anteilig mehr Patienten mit irAEs in der Kategorie <70 Jahre als in der Gruppe  $\geq 70$  Jahre (54,0% vs. 46,0%), wobei sich unter den beiden Altersgruppen <70 Jahre und  $\geq 70$  Jahre ein ähnlicher Anteil von Patienten, die irAEs erfahren haben, ergibt (72,6% vs. 70,3%;  $p=0,744$ ). In der Kategorie irAEs Grad III/IV sind anteilig mehr Patienten  $\geq 70$  Jahre (60,9% vs. 39,1%) mit einem höheren Anteil an irAEs Grad III/IV unter den  $\geq 70$ -Jährigen (18,9% vs. 10,7%;  $p=0,145$ ) (Tabelle 2). Der Unterschied zwischen beobachteter und erwarteter Anzahl von Patienten in der Kategorie irAEs über die Kategorie Alter  $\leq 70$  Jahre ist in dem gesamten Patientenkollektiv ( $p>0,05$ ) und in der Subkategorie Diagnose NSCLC/MM ( $p=0,434/p=0,336$ ) nicht statistisch signifikant (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Vergleich des Durchschnittsalters bei Patienten  $\leq 70$  Jahre sowie im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne irAEs**

#### 4.3 Unerwünschte Ereignisse in den Altersklassen $\leq 65$ , 65-75 und $\geq 75$ Jahre

Das Patientenkollektiv von 158 Patienten wurde in Altersgruppen geteilt und in Bezug auf die Immuntherapie nach verschiedenen Merkmalen auf Unterschiede zwischen der Patientengruppe des hohen Alters ( $\sim 80$  Jahre), im Vergleich zu dem Rest des Patientenkollektivs im mittleren Alter ( $\sim 55$  Jahre) und der Patientengruppe dazwischen ( $\sim 70$  Jahre) untersucht (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Mittelwert und Median in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

Alter	$\leq 65$ Jahre ( $\sim 55$ Jahre)	65-75 Jahre ( $\sim 70$ Jahre)	$\geq 75$ Jahre ( $\sim 80$ Jahre)
n	50	56	52
Mittelwert (Jahre)	55,2 (95%-KI: 52,9-57,6)	69,1 (95%-KI: 68,3-69,9)	80,6 (95%-KI: 79,6-81,6)
Median (Jahre)	58,1 (95%-KI: 54,6-59,1)	68,2 (95%-KI: 67,6-70,2)	80,4 (95%-KI: 79,1-81,3)

**Tabelle 4: IrAEs in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

		$\leq 65$ Jahre n (%)	65-75 Jahre n (%)	$\geq 75$ Jahre n (%)	Gesamt n (%)
IrAEs	neg.	15 (30,0)	17 (30,4)	13 (25,0)	45 (28,5)
	pos.	35 (70,0)	39 (69,6)	39 (75,0)	113 (71,5)
	p	0,793			
IrAEs Grad I/II	neg.	21 (42,0)	24 (42,9)	23 (44,2)	68 (43,1)
	pos.	29 (58,0)	32 (57,1)	29 (55,8)	90 (56,9)
	p	0,947			
IrAEs Grad III/IV	neg.	44 (88,0)	49 (87,5)	42 (80,8)	135 (85,4)
	pos.	6 (12,0)	7 (12,5)	10 (19,2)	23 (14,6)
	p	0,505			
Gesamt		50 (100,0)	56 (100,0)	52 (100,0)	158 (100,0)

Die Unterschiede zwischen beobachteter und erwarteter Anzahl von Patienten in der Kategorie irAEs über die Kategorie Altersgruppen  $\leq 65/65-75/\geq 75$  Jahre sind statistisch nicht signifikant. IrAEs Grad III/IV sind mit 19,2% bei den ältesten Patienten  $\geq 75$  Jahre höher als bei Patienten in den Altersgruppen 65-75 und  $\leq 65$  Jahre (12,5% bzw. 12,0%;  $p=0,505$ ) (Tabelle 4). Es zeigt sich keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten von irAEs (Eta 0,053,  $p=0,511$ ) oder ein signifikanter Unterschied bei der Verteilung von Alter zwischen Patienten mit oder ohne irAEs ( $p=0,789$  [Mann-Whitney-U-Test]) (Abbildung 5).



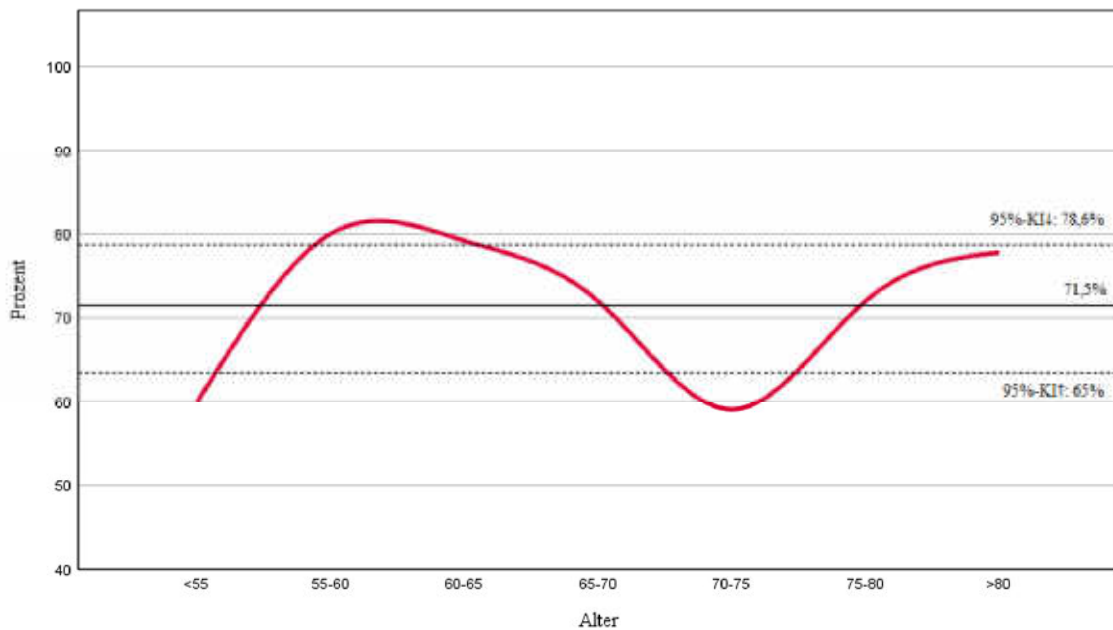


Abbildung 5: Extrapolierte Darstellung; prozentualer Anteil von irAEs je Altersklasse

#### 4.4 Einsatz von Glukokortikoiden während der Immuntherapie

Die zentrale Tendenz für den Bereich Patientenalter während der Therapie von Patienten, die Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva aufgrund der auftretenden irAEs bekommen haben, unterscheidet sich von denjenigen, die keine Glukokortikoide bekommen haben ( $p=0,037$  [Mann-Whitney-U-Test]). Dabei liegt das mediane Alter von Patienten, die keine Glukokortikoide bekommen haben, bei 67,7 Jahren, im Vergleich zu 73,6 Jahren bei den Patienten, die Glukokortikoide bekommen haben ( $p=0,029$ ; Mediantest bei unabhängigen Stichproben).

Tabelle 5: Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva (GC) in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre

		$\leq 65$ Jahre n (%)	65-75 Jahre n (%)	$\geq 75$ Jahre n (%)	Gesamt n (%)
GC	neg.	42 (84,0)	42 (75,0)	33 (63,5)	117 (74,1)
	pos.	8 (16,0)	14 (25,0)	19 (36,5)	41 (25,9)
	p	0,04			
Gesamt		50 (100,0)	56 (100,0)	52 (100,0)	158 (100,0)

Zu dem Signifikanzniveau in der Gruppe mit Glukokortikoiden ( $p=0,04$ ) trägt der Unterschied zwischen den Altersgruppen  $\geq 75$  und  $\leq 65$  Jahre ( $p<0,05$ ) bei, wobei der Unterschied vom höheren Anteil an Patienten mit Glukokortikoiden oder

Immunsuppression in der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu der Altersgruppe der 65-75-Jährigen nicht signifikant ist (Tabelle 5).

#### 4.5 Organsystembezogene unerwünschte Ereignisse

Die von Patienten berichteten Ereignisse wurden anhand der allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (CTCAE Version 4.0, deutsche Version) erfasst und in die verschiedenen Organsystem-Klassen unterteilt (Nephritis, Perikarderguss und Hypakusis wurden in der Kategorie „Andere“ zusammengefasst). Allgemeine Störungen sind mit 21,8% die am meisten berichteten Ereignisse (48,2% der Patienten mit irAEs), gefolgt von gastrointestinalen Störungen mit 19,8% (43,8% der Patienten mit irAEs), Haut- und Unterhautgewebestörungen mit 14,5% (32,1% der Patienten mit irAEs) und von Nervensystemstörungen 13,3% (29,5% der Patienten mit irAEs) (Tabelle 6).

Allgemeine Störungen sind vor allem durch Fatigue (42,4%), Malaise (21,2%) und Appetitverlust (19,7%) repräsentiert; gastrointestinale Störungen durch Nausea (37,7%), Kolitis (19,7%) und Schluckbeschwerden (16,4%); Haut- und Unterhautgewebestörungen durch Pruritus (46%) und Exantheme (38%); Nervensystemstörungen durch Schwindelsymptomatik (40,9%) und Cephalgie (31,8%).

**Tabelle 6: Organsystembezogene unerwünschte Ereignisse in den Altersgruppen  $\leq 70$  Jahre**

CTCAE-Kategorie	<70 Jahre n (%)	$\geq 70$ Jahre n (%)	Gesamt n (%)	p
Haut- und Unterhautgewebestörungen	21 (25,0)	15 (20,3)	36 (22,8)	0,479
Allgemeine Störungen	29 (34,5)	25 (33,8)	54 (34,2)	0,922
Gastrointestinale Störungen	27 (32,1)	22 (29,7)	49 (31,0)	0,743
Hepatobiliäre Störungen	2 (2,4)	4 (5,4)	6 (3,8)	0,321
Atemorgan-, Thorax- und Mediastinalstörungen	10 (11,9)	14 (18,9)	24 (15,2)	0,220
Muskel-, Skelett- und Bindegewebestörungen	8 (9,5)	10 (13,5)	18 (11,4)	0,431
Endokrine Störungen	9 (10,7)	4 (5,4)	13 (8,2)	0,226
Nervensystemstörungen	19 (22,6)	14 (18,9)	33 (20,9)	0,568
Augenstörungen	5 (6,0)	2 (2,7)	7 (4,4)	0,322
CMV-Erkrankung	0 (0,0)	4 (5,4)	4 (2,5)	0,046
Andere	3 (3,5)	1 (1,3)	4 (3,6)	
<b>Gesamt</b>	84 (53,2)	74 (46,8)	248 (100,0)	

Dieser Trend der Verteilung spiegelt sich sowohl bei der Unterteilung in den beiden Altersgruppen <70 und ≥70 Jahre wider, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, ausgenommen der Erkrankung mit Cytomegalovirus (CMV), welche ausschließlich in der Altersgruppe ≥70 Jahre auftritt (n=4, 7,7%, p=0,046) (Abbildung 6).

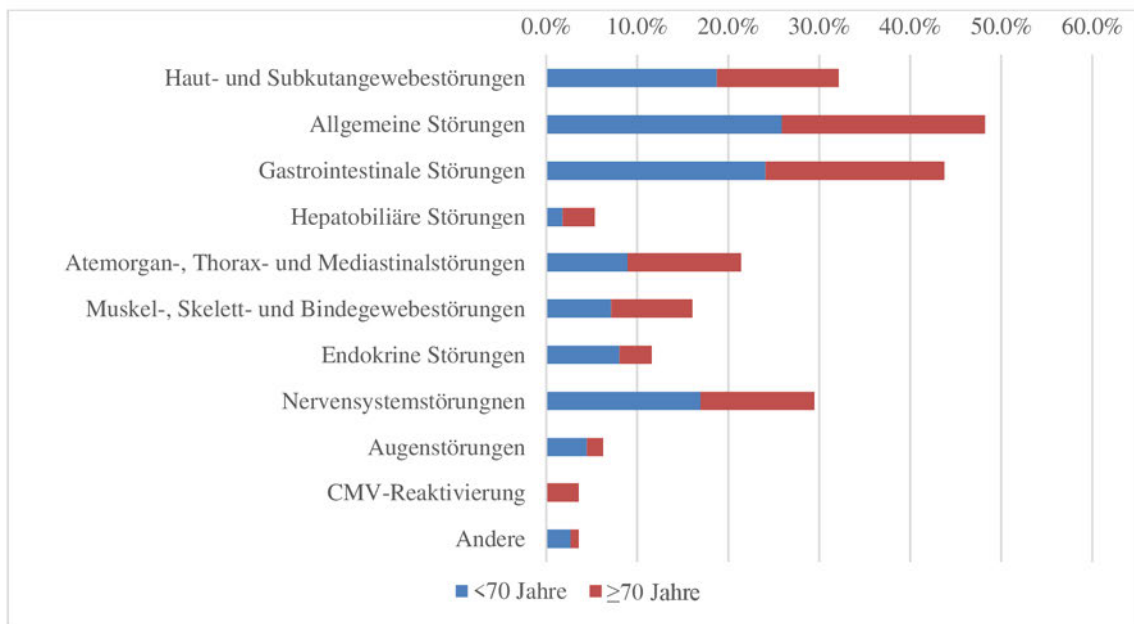


Abbildung 6: Organsystembezogene unerwünschte Ereignisse nach CTCAE 4.0

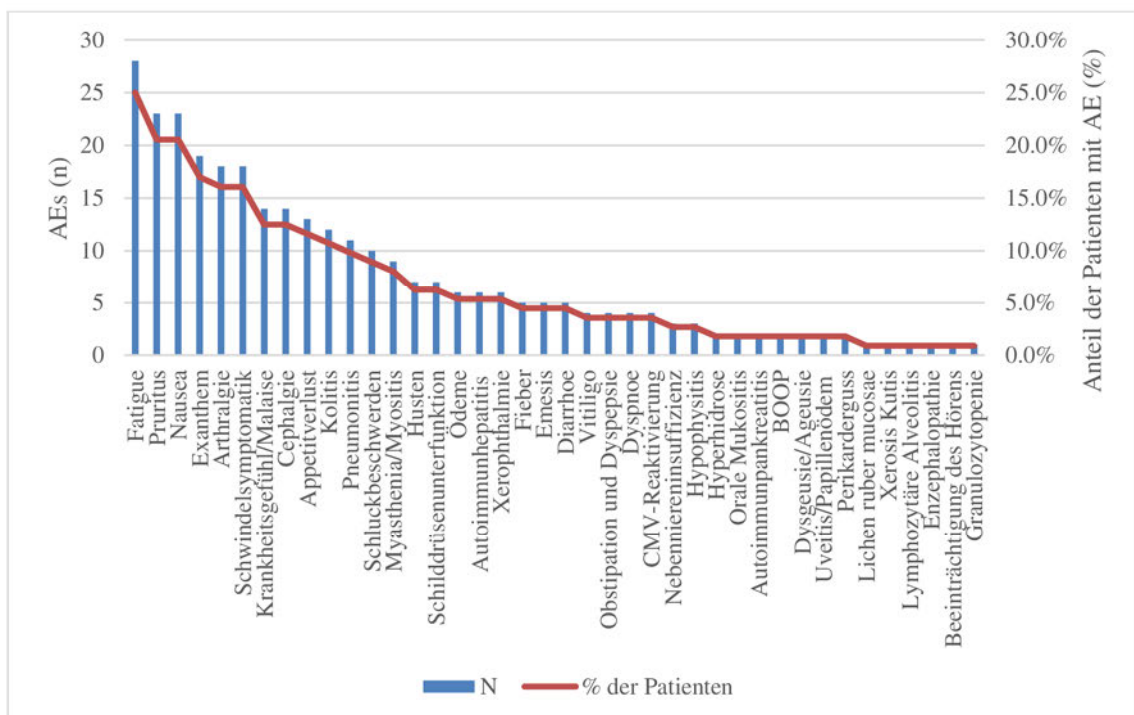


Abbildung 7: Unerwünschte Ereignisse n/%

Von insgesamt 248 erfassten Ereignissen ist Fatigue das, von dem am häufigsten berichtet wird (25%); Pruritus und Nausea kommen gleich häufig vor (20,5%), gefolgt von Exanthemen (17%), Arthralgien (16,1%), Schwindelsymptomatik (16,1%), Malaise (12,5%), Cephalgie (12,5%) und Appetitverlust (11,6%). Kolitis ist mit 10,7%, Pneumonitis mit 9,8%, neu aufgetretene Schilddrüsenfunktionsstörungen mit 6,3% und Hepatitis mit 5,4% der Ereignisse vertreten (Abbildung 7).

#### 4.6 Patientenbezogene Merkmale

In dieser Studie haben wir Daten zur aktuellen vorbestehenden Komedikation, Komorbidität, vorgehabten Therapien (Chemotherapie, Radiotherapie oder zielgerichtete Therapie), ECOG-Status sowie Daten über den BMI und den sozialen Status (Patient alleinlebend oder keine soziale Unterstützung vorhanden) bei Beginn der Immuntherapie erhoben. Diese Merkmale haben wir auf Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit von irAEs, Interventionsbedarf, Glukokortikoide-Gabe und Therapieabbruch untersucht.

##### 4.6.1 Komedikation und Komorbidität

**Tabelle 7: Komedikation und Komorbidität in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

	n	$\leq 65$ Jahre <sup>(A)</sup> n (%)	65-75 Jahre <sup>(B)</sup> n (%)	$\geq 75$ Jahre <sup>(C)</sup> n (%)	Gesamt n (%)
Komedikation	<3	19 (38,8)	13 (23,2)	9 (17,6)	41 (26,3)
	3-5	12 (24,5)	15 (26,8)	8 (15,7)	35 (22,4)
	>5	18 (36,7)	28 (50,0)	34 (66,7)	80 (51,3)
	p			0,008 <sup>(A)</sup>	0,002
Komorbidität	<3	19 (38,8)	16 (28,6)	8 (15,7)	43 (27,6)
	3-5	17 (34,7)	19 (33,9)	13 (25,5)	49 (31,4)
	>5	13 (26,5)	21 (37,5)	30 (58,8)	64 (41,0)
	p			0,003 <sup>(A)</sup>	0,001
Gesamt		49 (100,0)	56 (100,0)	51 (100,0)	156 (100,0)

Zu Beginn der Therapie wurde die Anzahl der vom Patienten eingenommenen Medikamente erhoben und in drei Kategorien unterteilt: Unter drei, zwischen drei und fünf, oder mehr als fünf Medikamente. Weiterhin wurden die bereits bestehenden Erkrankungen erfasst und in gleicher Weise unterteilt. In der Kategorie Komedikation ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei der Kategorie Alter zwischen  $</\geq 70$  Jahre ( $p=0,016$ ) mit, wie erwartet, einer höheren, in unserem Patientenkollektiv fast doppelten Häufigkeit an Medikamenten im höheren Alter. In dem post-hoc Test, angepasst nach

Bonferroni, liegt der signifikante Unterschied in der Kategorie Alter  $\leq 70$  Jahre bei einer Komedikation  $>5$  Medikamenten ( $p=0,015$ ). Auch in der Kategorie Komorbidität ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei der Kategorie Alter zwischen  $\leq 70$  Jahre ( $p<0,000$ ; Odds-ratio 3,342 (95%-KI: 1,716-6,512); Cramer-V 0,239) mit einer höheren Häufigkeit an Erkrankungen unter älteren Patienten. In dem post-hoc Test liegt der signifikante Unterschied in der Kategorie Alter  $\leq 70$  Jahre bei einer Komorbidität  $>5$  Krankheiten ( $p<0,000$ ) (Tabelle 7).

#### 4.6.1.1 Auftreten von irAEs und Einsatz von Glukokortikoiden

**Tabelle 8: IrAEs und Glukokortikoide (GC) unter Komedikation und Komorbidität**

		IrAEs		Grad III/IV		GC	
	n (%)	neg.	pos.	nein	ja	nein	ja
Ko-medikation	<3	11 (26,8)	30 (73,2)	37 (90,2)	4 (9,8)	34 (82,9)	7 (17,1)
	3-5	7 (20,0)	28 (80,0)	32 (91,4)	3 (8,6)	25 (71,4)	10 (28,6)
	>5	25 (31,2)	55 (68,8)	64 (80,0)	16 (20,0)	56 (70,0)	24 (30,0)
	p	0,459		0,163		0,292	
Ko-morbidität	<3	13 (30,2)	30 (69,8)	39 (90,7)	4 (9,3)	36 (83,7)	7 (16,3)
	3-5	12 (24,5)	37 (75,5)	44 (89,8)	5 (10,2)	36 (73,5)	13 (26,5)
	>5	18 (28,1)	46 (71,9)	50 (78,1)	14 (21,9)	43 (67,2)	21 (32,8)
	p	0,821		0,073		0,141	

Es liegt ein geringer Unterschied im Auftreten von irAEs aller Grade zwischen Patienten mit einer hohen ( $>5$ ), mittleren (3-5) und niedrigen ( $<3$ ) Anzahl von Erkrankungen (71,9% bzw. 75,5% bzw. 69,8%;  $p=0,821$ ) oder zwischen Patienten mit einer hohen, mittleren und niedrigen Anzahl von Medikamenten (68,8% bzw. 80,0% bzw. 73,2%;  $p=0,459$ ) vor. Es traten mehr irAEs Grad III/IV bei Patienten mit mehr als  $>5$  Medikamenten (20,0% bzw. 8,6% bzw. 9,8%;  $p=0,163$ ) und bei multimorbiden Patienten (21,9% bzw. 10,2% bzw. 9,3%;  $p=0,073$ ) auf. Außerdem wurden aufgrund der auftretenden irAEs mehr Glukokortikoide und Immunsuppressiva bei Patienten mit  $\geq 3$  Medikamenten oder  $\geq 3$  Erkrankungen verabreicht. Die Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit nur wenigen Medikamenten oder Erkrankungen waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 8).

Patienten mit  $>5$  Medikamenten und *gleichzeitig*  $>5$  Erkrankungen hatten signifikant häufiger irAEs Grad III/IV (24,6% vs. 9,1%;  $p=0,009$ ) und es wurden signifikant mehr Glukokortikoide verabreicht (36,8% vs. 20,2%;  $p=0,037$ ) als bei den anderen Patienten.

Im Gegensatz dazu gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit von irAEs (alle Grade) zwischen den Gruppen (71,9% vs.72,7%; p=0,915) (Tabelle 9).

**Tabelle 9: IrAEs und Glukokortikoide unter Komedikation inkl. Komorbidität**

		<5 Medikamente & <5 Erkrankungen	>5 Medikamente & >5 Erkrankungen	Gesamt	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
IrAEs	nein	27 (27,3)	16 (28,1)	43 (27,6)	0,915
	ja	72 (72,7)	41 (71,9)	113 (72,4)	
IrAEs Grad III/IV	nein	90 (90,9)	43 (75,4)	133 (85,3)	0,009
	ja	9 (9,1)	13 (24,6)	23 (14,7)	
GC	nein	79 (79,8)	36 (63,2)	115 (73,7)	0,037
	ja	20 (20,2)	21 (36,8)	41 (26,3)	
Gesamt		99 (63,5)	57 (36,5)	156 (100)	

#### 4.6.1.2 Interventionsbedarf und Therapieabbruch

**Tabelle 10: Interventionsbedarf und Therapieabbruch unter Komedikation inkl. Komorbidität**

		<5 Medikamente & <5 Erkrankungen	>5 Medikamente & >5 Erkrankungen	Gesamt	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Interventionsbedarf	nein	68 (70,1)	31 (55,4)	99 (64,7)	0,08
	ja	29 (29,9)	25 (44,6)	54 (35,3)	
Therapiepause oder -abbruch	nein	82 (83,7)	36 (63,2)	118 (76,1)	0,006
	ja	16 (16,3)	21 (36,8)	37 (23,9)	

Unter Patienten mit >5 Medikamenten und gleichzeitig >5 Erkrankungen ist in unserer Studie der Anteil an Patienten mit Interventionsbedarf aufgrund auftretender irAEs höher im Vergleich zu den anderen Patienten (44,6% vs. 29,9%; p=0,08). Zudem zeigt sich unter diesen Patienten ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Therapiepause oder einem Therapieabbruch (36,8% vs. 16,3%; p=0,006) (Tabelle 10).

#### 4.6.2 IrAEs in der Zweitlinientherapie

**Tabelle 11: Zweitlinientherapie in den Altersgruppen ≤65, 65-75, ≥75 Jahre**

	n	≤65 Jahre	65-75 Jahre	≥75 Jahre	Gesamt	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Vorherige Therapie	nein	28 (56,0)	29 (51,8)	39 (75,0)	96 (60,8)	0,017
	ja	22 (44,0)	27 (48,2)	13 (25,0)	62 (39,2)	
Radiotherapie	nein	27 (55,1)	26 (46,4)	35 (67,3)	88 (56,1)	0,063
	ja	22 (44,9)	30 (53,6)	17 (32,7)	69 (43,9)	

Vor Beginn der Immuntherapie haben sich 39,2% der Patienten einer vorherigen Therapie (Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie) und 43,9% der Patienten einer Radiotherapie unterzogen (insgesamt 58,9% der Patienten). Der Anteil an Patienten mit einer anderen Therapie vor der Immuntherapie ist in den Altersgruppen  $\leq 65/65-75$  Jahre in etwa gleich groß (44% bzw. 48,2%). Innerhalb der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre haben 75,0% der Patienten vor der Immuntherapie keine vorherige Therapie bekommen (Tabelle 11).

Innerhalb der Gruppe von Patienten mit Radiotherapie ergeben die Daten mehr Patienten  $< 75$  Jahre, die Radiotherapie bekommen haben. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen  $\leq 65$ ,  $65-75$  und  $\geq 75$  Jahre sind kaum statistisch signifikant. In der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre haben 67,3% der Patienten vor der Immuntherapie keine Radiotherapie erhalten. Insgesamt unterzogen sich vor der Immuntherapie 44,2% (n=23) der Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu 66,0% (n=70) der Patienten  $\leq 75$  Jahre einer Radio- und/oder anderen Therapie (p=0,009).

**Tabelle 12: IrAEs und Glukokortikoide in der Zweitlinientherapie**

		Vorherige Therapie			Pre-Radiotherapie		
		nein (%)	ja (%)	p	nein (%)	ja (%)	p
IrAEs	nein	23 (24,0)	23 (35,5)	0,149	27 (30,7)	18 (26,1)	0,527
	ja	73 (76,0)	39 (64,5)		61 (69,3)	51 (73,9)	
IrAEs Grad III/IV	nein	78 (81,3)	57 (91,9)	0,063	75 (85,2)	59 (85,5)	0,961
	ja	18 (18,8)	5 (8,1)		13 (14,8)	10 (14,5)	
GC	nein	63 (65,6)	54 (87,1)	0,003	65 (73,9)	51 (73,9)	0,994
	ja	33 (34,4)	8 (12,9)		23 (26,1)	18 (26,1)	
Gesamt		96 (100,0)	62 (100,0)		88 (100,0)	69 (100,0)	

Weiterhin sind unter den Patienten, die vor der Immuntherapie einer vorherigen Therapie unterzogen worden waren (69,4% der NSCLC- und 19,8% der Melanom-Patienten), anteilig weniger Patienten mit irAEs aller Grade (64,5% vs. 76%; p=0,149) oder mit irAEs Grad III und höher (8,1% vs. 18,8%; p=0,063). Der Anteil von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva ist unter den Patienten mit einer vorherigen Therapie niedriger (12,9% vs. 34,4%; p=0,003). Bei den Patienten, die sich vor der Immuntherapie einer Radiotherapie unterzogen haben, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den obengenannten Kategorien (Tabelle 12).

#### 4.6.3 Performance Status und Body-Maß-Index

Der Performance Status (PS) wurde zu Beginn der Therapie durch Fremdeinschätzung des Allgemeinzustandes anhand des Karnofsky-Index oder der ECOG-Skala („Eastern Co-operative of Oncology Group“) erhoben und in der digitalen Patientenakte dokumentiert.

**Tabelle 13: IrAEs und Glukokortikoide je Performance-Status (ECOG)**

		ECOG				p
		ECOG 0 (%)	ECOG 1 (%)	ECOG 2 (%)	ECOG3 (%)	
Alter	<70 Jahre	60 (60,0)	14 (38,9)	6 (50,0)	2 (100,0)	0,04
	≥70 Jahre	40 (40,0)	22 (61,1)	6 (50,0)	0 (0,0)	
IrAEs	nein	31 (31,0)	10 (27,8)	3 (25,0)	1 (50,0)	0,95
	ja	69 (69,0)	26 (72,2)	9 (75,0)	1 (50,0)	
IrAEs Grad III/IV	nein	86 (86,0)	31 (86,1)	9 (75,0)	2 (100,0)	0,81
	ja	14 (14,0)	5 (13,9)	3 (25,0)	0 (0,0)	
GC	nein	72 (72,0)	30 (83,3)	8 (66,7)	1 (50,0)	0,44
	ja	28 (28,0)	6 (16,7)	4 (33,3)	1 (50,0)	

Die Mehrzahl der Patienten sind in der Kategorie ECOG0 und ECOG1 (n=136, 90,6%) ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Kategorien (p=0,351): 66,7% der Patienten (n=100) sind in der Kategorie ECOG0 und 33,3% der Patienten (n=50) sind in der Kategorie ECOG1 oder höher, wobei sich tendenziell mehr Patienten ≥70 Jahre in den Kategorien ECOG1 oder höher (41,2% der ≥70-Jährigen vs. 26,8% der <70-Jährigen), und mehr Patienten <70 Jahre in der Kategorie ECOG0 (73,2% der <70-Jährigen vs. 58,8% der ≥70-Jährigen) befinden (p=0,04). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlichem ECOG-Score über die Kategorien irAEs oder Bedarf an Glukokortikoiden (Tabelle 13).



**Tabelle 14: BMI in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre, IrAEs und Glukokortikoide**

		BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
		18,5-24,9 (%)	<18,5   $\geq 25$ (%)	p
Alter	$\leq 65$ Jahre	18 (28,6)	32 (33,7)	0,120
	65-75 Jahre	28 (44,4)	28 (29,5)	
	$\geq 75$ Jahre	17 (27,0)	35 (36,8)	
IrAEs	nein	17 (27,0)	28 (29,5)	0,857
	ja	46 (73,0)	67 (70,5)	
IrAEs Grad III/IV	nein	57 (90,5)	78 (82,1)	0,172
	ja	6 (9,5)	17 (17,9)	
GC	nein	49 (77,8)	68 (71,6)	0,460
	ja	14 (22,2)	27 (28,4)	

Zudem wurde der Body-Maß-Index (BMI) erhoben. Innerhalb der Gruppe von Patienten mit einem BMI außerhalb des Normbereichs ( $<18,5$  oder  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ergibt sich anteilig kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersklassen  $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahren (33,7% vs. 29,5% vs. 36,8%;  $p=0,12$ ) mit identischer Verteilung des BMI über die jeweiligen Altersklassen (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,19$ ). Des Weiteren bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem normalen und pathologischen BMI über die Kategorien irAEs oder Bedarf an Glukokortikoiden. Insgesamt traten aber mehr irAEs Grad III/IV bei Patienten mit einem BMI  $<18,5$  oder  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> auf (17,9% vs. 9,5%;  $p=0,172$ ) (Tabelle 14).

#### 4.6.4 Zeitliche und geographische Faktoren

Die zeitliche (Angabe in Minuten) und geographische (Angabe in Kilometer) Entfernung von dem Universitätsklinikum Würzburg wurde bei 157 Patienten, bezogen auf die Strecke mit dem Straßenverkehrsmittel Auto, auf Basis der Postleitzahl berechnet. Ein Patient aus Nordrhein-Westfalen wurde zensiert.

90% der Patienten leben im Umkreis von 85,2 km bzw. 72 min entfernt vom Klinikum, mit einem Mittelwert von 40,5 Minuten (95%-KI: 37,5-43,8) bzw. 47,3 Kilometer (95%-KI: 42,4-52,3). Die mediane Entfernung ist für beide Altersgruppen  $</\geq 70$  Jahre ( $n=83/n=74$ ) gleich dem Gesamtmedian von 36 min und annähernd dem Gesamtmedian von 45 km (44 km vs. 45,5 km) (Abbildung 8). Es liegt kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Entfernung (in Kilometer und Minuten) von dem Universitätsklinikum

über die Kategorien Alter  $</\geq 70$  ( $p>0,231$ ), über das Auftreten von irAEs ( $p>0,394$ ) oder über den Schweregrad der irAEs Grad III/IV ( $p>0,520$ ) vor (Mann-Whitney-U-Test).

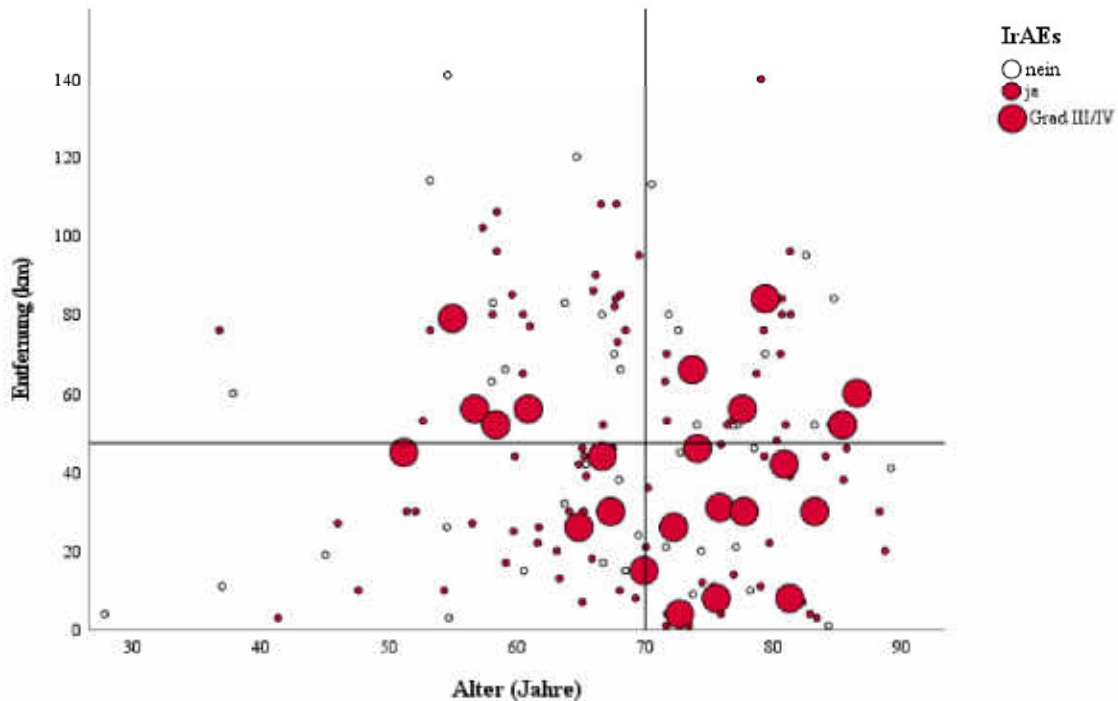


Abbildung 8: Entfernung (km), Alter (Jahre) und das Auftreten von irAEs

#### 4.7 Zeitliches Auftreten von irAEs nach Therapiebeginn

Der zeitliche Abstand bis zum Auftreten der ersten irAEs wurde bei 105 von 113 Patienten mit unerwünschten Ereignissen bezogen auf die Intervallgabe der Immuntherapie mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab erfasst (zwei bzw. dreiwöchige Intervallgabe, ausgenommen der Fälle mit einem gegebenenfalls anderem Therapieregime). Insgesamt traten im Laufe der Therapie irAEs bei 48,4% der Patienten ( $n=76$ ; 95%-KI: 40,6-56,1) in einem Zeitraum von ungefähr drei Monaten und bei 65,8% der Patienten ( $n=102$ ; 95%-KI: 57,1-72,2) in einem Zeitraum von ungefähr 12 Monaten auf. Unter den Patienten mit irAEs sind 67,7% der irAEs (95%-KI: 53,3-71,4) in einem Zeitraum von ungefähr drei Monaten und 92,0% der irAEs (95%-KI: 89,0-92,6) in einem Zeitraum von ungefähr 12 Monaten aufgetreten (Abbildung 9). Die Verteilung des Zeitpunkts des Erstauftretens von irAEs unterscheidet sich insgesamt zwischen den Patienten  $<70$  und  $\geq 70$  Jahren nicht signifikant ( $p=0,502$  [Mann-Whitney-U-Test]).

Ebenso unterscheidet sich der mediane Zeitpunkt des Erstauftretens von irAEs nicht signifikant (9. Woche; p=0,828).

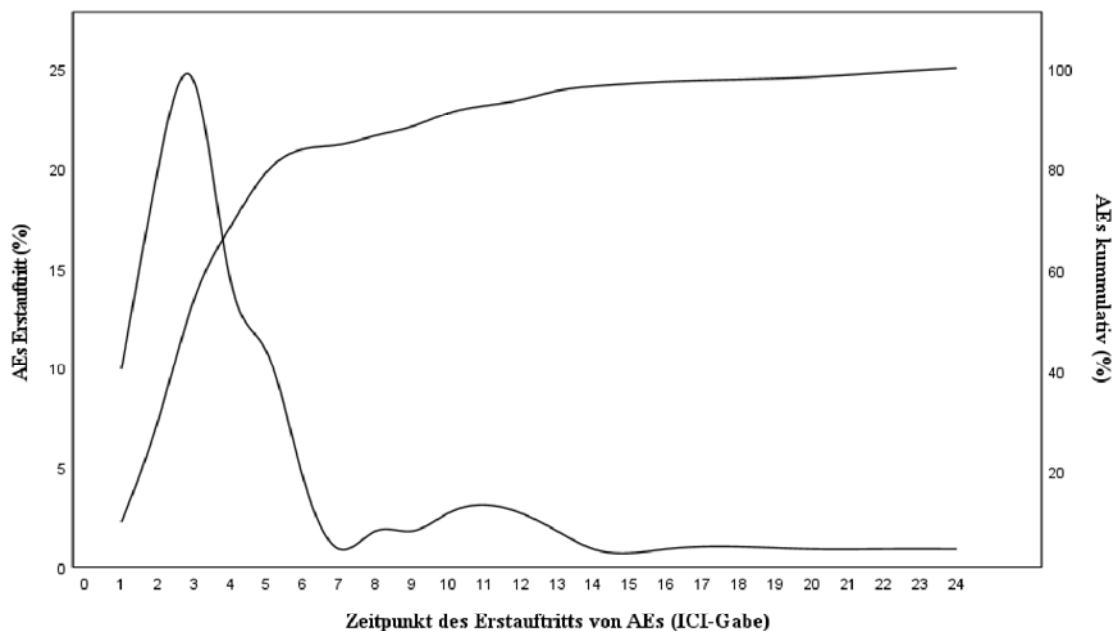


Abbildung 9: Zeitpunkt des Erstauftretens von unerwünschten Ereignissen (AEs)

#### 4.8 Interventionsbedarf und Abbruch der Immuntherapie aufgrund von irAEs

##### 4.8.1 Interventionsbedarf und Abbruch der Immuntherapie $\leq/\geq 70$ Jahre

Tabelle 15: Interventionsbedarf und Therapieabbruch in den Altersgruppen  $\leq/\geq 70$  Jahre

		Alter			p
		<70 Jahre n (%)	$\geq 70$ Jahre n (%)	Gesamt n (%)	
Interventionsbedarf aufgrund von irAEs	nein	60 (72,3)	41 (56,9)	101 (65,2)	0,046
	ja	23 (27,7)	31 (43,1)	54 (34,8)	
	gesamt	83 (100,0)	72 (100,0)	155 (100,0)	
Immuntherapie pausiert oder abgebrochen aufgrund von irAEs	nein	71 (85,5)	49 (66,2)	120 (76,4)	0,004
	ja	12 (14,5)	25 (33,8)	37 (23,6)	
	gesamt	83 (100,0)	74 (100,0)	157 (100,0)	

Infolge des Auftretens von irAEs während der Immuntherapie wurde bei 23,6% der Patienten die Immuntherapie pausiert oder endgültig abgebrochen (n=37; 95%-KI: 17,1-30,8), wobei der Anteil unter den Patienten  $\geq 70$  Jahre mehr als doppelt so hoch ist (33,8% der  $\geq 70$ -jährigen vs. 14,5% der <70-jährigen Patienten; p=0,004; odds-ratio 3,019 (95%-

KI: 1,386-6,576); Cramer-V 0,227) (Tabelle 15). Innerhalb der Gruppe von Patienten, die irAEs erfahren haben, liegt der Anteil an Patienten, bei denen die Therapie pausiert oder abgebrochen wurde, bei 33,0%. Insgesamt führten die aufgetretenen irAEs bei 34,8% der Patienten zu einer ärztlichen Intervention (n=54; 95%-KI: 27,5-42,4); bei 49,1% der irAEs Grad I-IV, bei 35,6% der irAEs Grad I/II, bei 100% der irAEs Grad III/IV), wobei innerhalb der letzten Gruppe der höhere Anteil unter den Patienten  $\geq 70$  Jahre liegt (43,1% vs. 27,7%; p=0,046; odds-ratio 1,972 (95%-KI: 1,009-3,854); Cramer-V 0,161).

#### 4.8.2 Interventionsbedarf und Abbruch $\leq 65$ , 65-75 und $\geq 75$ Jahre

**Tabelle 16: Interventionsbedarf bei Patienten  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

		Alter			Gesamt n (%)
		$\leq 65$ Jahre <sup>(A)</sup> (n=50) n (%)	65-75 Jahre <sup>(B)</sup> (n=54) n (%)	$\geq 75$ Jahre <sup>(C)</sup> (n=51) n (%)	
Interventions- bedarf aufgrund von irAEs	nein	41 (82,0)	32 (59,3)	28 (54,9)	101 (65,2)
	ja	9 (18,0)	22 (40,7)	23 (45,1)	54 (34,8)
	p	B*/C*	A*	A*	0,003

Sowohl unter dem gesamten Patientenkollektiv als auch unter der Patientengruppe mit irAEs unterscheidet sich der Anteil an Patienten im Alter von 65-75 Jahren und im Alter von  $\geq 75$  Jahren von dem der Patienten im Alter  $\leq 65$  Jahre; dabei haben 40,7% der Patienten im Alter von 65-75 Jahren (bzw. 59,5% der 65-75-Jährigen innerhalb irAEs pos.) und 45,1% der Patienten im Alter  $\geq 75$  Jahre (bzw. 60,5% der  $\geq 75$ -Jährigen innerhalb irAEs pos.) eine ärztliche Intervention aufgrund des Auftretens von irAEs erfahren – im Vergleich zu 18,0% der Patienten  $\leq 65$  Jahre (bzw. 25,7% innerhalb irAEs pos.), p<0,05 (Tabelle 16). Die Odds-Ratio für einen Interventionsbedarf liegt bei Patienten im Alter von 65-75 Jahren im Vergleich zu den Patienten im Alter  $\leq 65$  Jahre bei 2,32 (95%-KI: 1,24-4,3, Cramer-V=0,341) unter dem Gesamtkollektiv und bei 2,26 (95%-KI: 1,13-4,45, Cramer-V=0,248) unter den Patienten mit irAEs. Für Patienten im Alter  $\geq 75$  Jahre liegt die Odds-Ratio unter dem Gesamtkollektiv bei 2,5 (95%-KI: 1,23-4,9, Cramer-V=0,351), innerhalb der Patientengruppe mit irAEs bei 2,35 (95%-KI: 1,23-4,37, Cramer-V=0,351).

**Tabelle 17: Therapieabbruch bei Patienten  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

		Alter			
		$\leq 65$ Jahre (n=50) n (%)	65-75 Jahre (n=55) n (%)	$\geq 75$ Jahre (n=52) n (%)	Gesamt
Immuntherapie pausiert oder abgebrochen aufgrund von irAEs	nein	43 (86,0)	45 (81,8)	32 (61,5)	120 (76,4)
	ja	7 (14,0)	10 (18,2)	20 (38,5)	37 (23,6)
	p			A*	0,002

Sowohl unter dem gesamten Patientenkollektiv als auch unter der Patientengruppe mit irAEs unterscheidet sich der Anteil an Patienten im Alter  $\geq 75$  Jahre von dem der Patienten im Alter  $\leq 65$  Jahre; dabei haben 38,5% der Patienten im Alter  $\geq 75$  Jahre (bzw. 51,3% der  $\geq 75$ -Jährigen innerhalb irAEs pos.) die Therapie pausiert oder abgebrochen im Vergleich zu 14,0% der Patienten  $\leq 65$  Jahre (bzw. 20,0% innerhalb irAEs pos.),  $p < 0,05$  (Tabelle 17). Die Odds-Ratio für eine Therapiepause oder einen -abbruch liegt bei Patienten im Alter  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu den Patienten im Alter  $\leq 65$  Jahre bei 2,75 (95%-KI: 1,27-5,91, Cramer-V=0,277) unter dem Gesamtkollektiv und bei 2,35 (95%-KI: 1,27-4,37, Cramer-V=0,351) unter den Patienten mit irAEs.

#### 4.8.3 Therapieabbruch bei Patienten mit Interventionsbedarf

**Tabelle 18: Abbruch der Immuntherapie innerhalb der Patientengruppe mit Interventionsbedarf bei irAEs in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

<b>Subgruppe: Interventionsbedarf aufgrund von irAEs</b>					
		Alter			
		$\leq 65$ Jahre <sup>(A)</sup> (n=9)	65-75 Jahre <sup>(B)</sup> (n=21)	$\geq 75$ Jahre <sup>(C)</sup> (n=23)	Gesamt
Immuntherapie pausiert oder abgebrochen aufgrund von irAEs	nein	3 (33,3)	11 (52,4)	4 (17,4)	18 (34,0)
	ja	6 (66,7)	10 (47,6)	19 (82,6)	35 (66,0)
	p			B*	0,017

Innerhalb der Patientengruppe, bei der ärztlich angeordnete Maßnahmen in der Folge des Auftretens von irAEs eingeleitet wurden, haben 82,6% der Patienten  $\geq 75$  Jahre im Gegensatz zu 47,6% der Patienten im Alter von 65-75 Jahren die Immuntherapie pausiert

oder abgebrochen (Tabelle 18). Der Unterschied zu der Patientengruppe im Alter  $\leq 65$  Jahre ist im statistischen Test nicht signifikant ( $n=9$ ,  $p>0,05$ ).

#### 4.9 Interventionsbedarf und Therapieabbruch bei Multimorbidität und Polypharmazie

Bei Patienten mit  $>5$  Medikationen und *gleichzeitig*  $>5$  Erkrankungen ist kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den anderen Patienten in dem Auftreten von irAEs vorhanden (71,9% vs. 72,7%;  $p=0,915$ ). Im Gegensatz dazu ergibt sich neben signifikant mehr irAEs Grad III/IV (24,6% vs. 9,1%;  $p=0,009$ ) und Glukokortikoidegaben (36,8% vs. 20,2%;  $p=0,023$ ) auch ein höherer Anteil an Interventionsbedarf aufgrund der auftretenden irAEs (44,6% vs. 29,9%;  $p=0,066$ ) und ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Therapieabbruch (36,8% vs. 16,3%;  $p=0,004$ ) (Tabelle 19). Es zeigt sich bei Patienten mit  $>5$  Medikationen und *gleichzeitig*  $>5$  Erkrankungen in allen Altersklassen ( $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahren) ein höherer Anteil an Interventionsbedarf und Abbruch der Immuntherapie, auch wenn die statistische Signifikanz in den einzelnen Altersklassen nicht erreicht wird (Tabelle 20).

**Tabelle 19: Therapieabbruch bei Multimorbidität inkl. Polypharmazie in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

Immuntherapie pausiert oder abgebrochen aufgrund von irAEs		<5 Medikamente & <5 Erkrankungen	>5 Medikamente & >5 Erkrankungen	Gesamt	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
$\leq 65$ Jahre	nein	34 (89,5)	8 (72,7)	42 (85,7)	0,178
	ja	4 (10,5)	3 (27,3)	7 (14,3)	
65-75 Jahre	nein	33 (86,8)	12 (70,6)	45 (81,8)	0,255
	ja	5 (13,2)	5 (29,4)	10 (18,2)	
$\geq 75$ Jahre	nein	15 (68,2)	16 (55,2)	31 (60,8)	0,397
	ja	7 (31,8)	13 (44,8)	20 (39,2)	
Gesamt	nein	82 (83,7)	36 (63,2)	118 (76,1)	0,004
	ja	16 (16,3)	21 (36,8)	37 (23,9)	

**Tabelle 20: Interventionsbedarf bei Multimorbidität inkl. Polypharmazie in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

Interventionsbedarf aufgrund von irAEs		<5 Medikamente & <5 Erkrankungen	>5 Medikamente & >5 Erkrankungen	Gesamt	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
$\leq 65$ Jahre	nein	32 (84,2)	8 (72,7)	40 (81,6)	0,321
	ja	6 (15,8)	3 (27,3)	9 (18,4)	
65-75 Jahre	nein	23 (62,2)	9 (52,9)	32 (59,3)	0,364
	ja	14 (37,8)	8 (47,1)	22 (40,7)	
$\geq 75$ Jahre	nein	13 (59,1)	14 (50,0)	27 (54,0)	0,362
	ja	9 (40,9)	14 (50,0)	23 (46,0)	
Gesamt	nein	68 (70,1)	31 (55,4)	99 (64,7)	0,066
	ja	29 (29,9)	25 (44,6)	54 (35,3)	

#### 4.10 Disease Control Rate

In der Kategorie „Disease Control Rate“ (DCR) sind alle Patienten erfasst, die aufgrund der Therapie mit ICIs erstmals entweder eine komplette Remission (CR), eine partielle Remission (PR) oder eine stabile Erkrankung (SD) erreicht haben. Die Einschätzung des Therapieansprechens wurde entsprechend der RECIST-Kriterien „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ vorgenommen [173].

**Tabelle 21: DCR in den Altersgruppen  $< \geq 70$  Jahre und bei Patienten mit irAEs**

			Disease Control			p
			nein	ja	Gesamt	
IrAEs	ja	n (%)	21 (46,7)	24 (53,3)	45 (100)	0,228
	nein	n (%)	41 (36,3)	72 (63,7)	113 (100)	
Alter	<70 Jahre	n (%)	32 (38,1)	52 (61,9)	84 (100)	0,753
	$\geq 70$ Jahre	n (%)	30 (40,5)	44 (59,5)	74 (100)	
Gesamt		n (%)	62 (39,2)	96 (60,8)	158 (100)	

Von insgesamt 158 Patienten haben 60,8% (n=96; 95%-KI: 53,0-68,2) eine CR, PR oder eine SD erreicht. Die DCR in der Kategorie Alter unterscheidet sich zwischen den Patientengruppen  $< \geq 70$  Jahre nicht signifikant (61,9% vs. 59,5%; p=0,753) (Tabelle 21). Mitunter ist die Verteilung von Alter über die Kategorie DCR identisch (Mann-Whitney-U-Test, p=0,369). Zwischen den beiden Gruppen von Patienten, die einerseits keine irAEs hatten, und andererseits irAEs im Laufe der Therapie entwickelt haben, sind die Unterschiede in der DCR nicht signifikant (63,7% vs. 53,3%; p=0,228). Dabei ist ein

großer Unterschied in der DCR zwischen Patienten mit und ohne irAEs aller Grade nur bei den älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre vorhanden (69,2% vs. 38,5%;  $p=0,097$ ), während bei Patienten  $\leq 65$  und 65-75 Jahren kaum ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne irAEs besteht (54,3% vs. 53,3% und 66,7% vs. 64,7%). Ein Trend in Richtung signifikanter Unterschied bei der DCR ergibt sich zwischen Patienten mit irAEs Grad III/IV und den restlichen Patienten (78,3% vs. 57,8%;  $p=0,063$ ). Ein signifikanter Unterschied bei der DCR ergibt sich zwischen der Gruppe von Patienten, die Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva bekommen, und den restlichen Patienten, die keine Glukokortikoide oder Immunsuppression bekommen haben ( $p=0,024$ ; Phi 0,180) (Tabelle 22). Dies bleibt auch innerhalb der Subgruppe irAEs pos. (i.e. nur die Patienten, die irAEs entwickelt, ohne die Patienten, die keine irAEs entwickelt haben;  $p=0,047$ ; Phi 0,187), unabhängig vom Schweregrad der irAEs (Grad I/II vs. Grad III/IV,  $p=0,414$ ), erhalten.

**Tabelle 22: DCR bei Patienten mit irAEs Grad III/IV oder Glukokortikoide-Gabe**

		IrAEs Grad III/IV			Glukokortikoide		
		nein	ja	p	nein	ja	p
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Disease Control	nein	57 (42,2)	5 (21,7)	0,063	52 (44,4)	10 (24,4)	0,024
	ja	78 (57,8)	18 (78,3)		65 (56,6)	31 (75,6)	
	Gesamt	135 (100)	23 (100)		117 (100)	41 (100)	
Disease Control innerhalb irAEs pos.	nein	36 (40,0)	5 (21,7)	0,104	31 (43,1)	10 (24,4)	0,047
	ja	54 (60,0)	18 (78,3)		41 (56,9)	31 (75,6)	
	Gesamt	90 (100)	23 (100)		72 (100)	41 (100)	

#### 4.11 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

##### 4.11.1 Definition

Im Folgenden wird eine separate Analyse für eine Subgruppe von irAEs – sogenannte therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TRAEs) – durchgeführt. Die Festlegung und Einteilung des irAE in die Subgruppe TRAEs erfolgt in Anlehnung an die Literatur und erfasst Ereignisse, die aufgrund der Immuntherapie oder spezifisch-immunologisch sehr wahrscheinlich aufgetreten sind. Sie exkludiert diejenigen Ereignisse, die nur wahrscheinlich oder auch unabhängig von der Immuntherapie auftreten können [122,



124, 130, 174]. Naturgemäß können sich solche immunvermittelten Ereignisse zum Teil erheblich in ihrem Schweregrad von anderen nicht immunologischen Ereignissen unterscheiden. Insgesamt machen in unserem Patientenkollektiv TRAEs 30,2% aller erfassten Ereignisse bzw. 52,2% aller Patienten mit irAEs aus (Tabelle 23).

#### 4.11.2 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

**Tabelle 23: Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse**

		NSCLC (n,%)	Malignes Melanom (n,%)	Patienten Gesamt (n,%)
TRAEs (alle)		18 (30,5)	41 (69,5)	59 (100,0)
Endokrine Störungen	Schilddrüsenfunktionsstörung	4 (19,0)	3 (5,6)	7 (9,3)
	Nebenniereninsuffizienz	0	3 (5,6)	3 (4,0)
	Hypophysitis	0	3 (5,6)	3 (4,0)
Gastrointestinale Störungen	Kolitis	2 (9,5)	10 (18,5)	12 (16,0)
	Pankreatitis	0	2 (3,7)	2 (2,7)
Haut- und Subkutangewebe- störungen	Exantheme	10 (47,6)	10 (18,5)	20 (26,6)
	Vitiligo	0	4 (7,4)	4 (5,3)
Hepatobiliäre Störungen	Hepatitis	1 (4,8)	5 (9,3)	6 (8,0)
Andere	CMV-Erkrankung	0	4 (7,4)	4 (5,3)
Atemorgan-, Thorax- und Mediastinal- störungen	Lymphozytäre Alveolitis	1 (4,8)	0	1 (1,3)
	Pneumonitis	3 (14,3)	8 (14,8)	11 (14,7)
	BOOP	0	2 (3,7)	2 (2,7)
TRAEs Gesamt (n,%)		21 (28,0)	54 (72,0)	75 (100,0)

Insgesamt traten im Laufe der Therapie TRAEs bei 37,3% der Patienten (n=59; 95%-KI: 29,9-44,4) auf. Die meisten unerwünschten Ereignisse (62,7%; n=37, 95%-KI: 50-75) sind als Grad I/II, der Rest (37,3%; n=22, 95%-KI: 25-50) als Grad III/IV klassifiziert. Der Unterschied zwischen der beobachteten und erwarteten Inzidenz von TRAEs ist in der Kategorie Alter zwischen Patienten  $</\geq$ 70 Jahre (33,3% vs. 41,9%; p=0,267) oder zwischen den Altersklassen  $\leq$ 65, 65-75,  $\geq$ 75 Jahre (36,0% vs. 30,4% vs. 46,2%; p=0,231) nicht statistisch signifikant, auch wenn TRAEs bei älteren Patienten in höherem Anteil vorkamen. IrAEs traten in allen Altersklassen etwa gleich auf (53,1% bzw. 56,4% bzw. 53,6%; p=0,995) (Tabelle 24).

**Tabelle 24: TRAEs und irAEs in den Altersgruppen ≤ 65, 65-75, ≥75 Jahre**

		Alter			p
		≤65 Jahre (%)	65-75 Jahre (%)	≥75 Jahre (%)	
TRAEs	n	18 (36,0)	17 (30,4)	24 (46,2)	0,231
IrAEs	n	17 (53,1)	22 (56,4)	15 (53,6)	0,955
TRAEs+irAEs	n	35 (70,0)	39 (69,6)	39 (75,0)	0,793
∅AEs	n	15 (30,0)	17 (30,4)	13 (25,0)	

#### 4.11.3 Interventionsbedarf, Therapieabbruch und Einsatz von Glukokortikoiden

**Tabelle 25: Interventionsbedarf, Therapieabbruch und GC aufgrund von TRAEs in den Altersgruppen ≤ 65, 65-75, ≥75 Jahre**

Altersgruppen		Therapie pausiert oder abgebrochen		p	Interventionsbedarf		p	Glukokortikoide		p
		nein	ja		nein	ja		nein	ja	
≤ 65 Jahre	IrAEs n(%)	16 (94,1)	1 (5,9)	0,042	17 (100,0)	0 (0,0)	0,001	17 (100,0)	0 (0,0)	0,002
	TRAEs n(%)	12 (66,7)	6 (33,3)		9 (50,0)	9 (50,0)		10 (56,6)	8 (44,4)	
	Gesamt	28 (80,0)	7 (20,0)		26 (74,3)	9 (25,7)		27 (77,1)	8 (22,9)	
65-75 Jahre	IrAEs n(%)	20 (90,9)	2 (9,1)	0,005	13 (65,0)	7 (35,0)	0,001	19 (86,4)	3 (13,6)	0,001
	TRAEs n(%)	8 (50,0)	8 (50,0)		2 (11,8)	15 (88,2)		6 (35,3)	11 (64,7)	
	Gesamt	28 (73,7)	10 (26,3)		15 (40,5)	22 (59,5)		25 (64,1)	14 (35,9)	
≥75 Jahre	IrAEs n(%)	14 (93,3)	1 (6,7)	<0,000	12 (80,0)	3 (20,0)	<0,000	13 (86,7)	2 (13,3)	<0,000
	TRAEs n(%)	5 (20,8)	19 (79,2)		3 (13,0)	20 (87,0)		7 (29,2)	17 (70,8)	
	Gesamt	19 (48,7)	20 (51,3)		15 (39,5)	23 (60,5)		20 (51,3)	19 (48,7)	
Gesamt	IrAEs n(%)	50 (96,6)	4 (7,4)	<0,000	42 (80,8)	10 (19,2)	<0,000	49 (90,7)	5 (9,3)	<0,000
	TRAEs n(%)	25 (43,1)	33 (56,9)		14 (24,1)	44 (75,9)		23 (39,0)	36 (61,0)	
	Gesamt	75 (67,0)	37 (33,0)		56 (50,9)	54 (49,1)		72 (63,7)	41 (36,3)	

Der Anteil von Patienten mit TRAEs, welche die Therapie pausiert oder abgebrochen haben, ist erwartungsgemäß, angesichts der immunvermittelten und z.T. schwerwiegenden Charakteristika des Ereignisses, über alle Altersklassen (≤65, 65-75, ≥75 Jahre) hinweg signifikant höher im Vergleich zu Patienten mit anderen irAEs (33,3% vs. 5,9% bzw. 50,0% vs. 9,1% bzw. 79,2% vs. 6,7%; p<0,05). Zudem, während sich der Anteil von jüngeren Patienten mit irAEs, welche die Therapie pausiert oder abgebrochen haben, wenig von dem der älteren Patienten unterscheidet (5,9% vs. 9,1% vs. 6,7%; p=0,923), ist der Anteil unter den älteren Patienten mit TRAEs und Therapiepause oder Abbruch signifikant höher im Vergleich zu den jüngeren Patienten (79,2% vs. 50,0%, vs. 33,3%; p=0,01). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in Bezug auf den Interventionsbedarf aufgrund der auftretenden irAEs oder TRAEs (50,0% vs. 0,0% bzw. 88,2% vs. 35,0% bzw. 87,0% vs. 20,0%) sowie den Einsatz von Glukokortikoiden oder anderer

Immunsuppressiva (44,4% vs. 0% bzw. 64,7% vs. 13,6% bzw. 70,8% vs. 13,2%;  $p < 0,05$ ) über alle Altersklassen ( $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre) hinweg (Tabelle 25).

#### 4.11.4 TRAEs und DCR

**Tabelle 26: DCR bei Patienten mit TRAEs in den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre**

		Positive Disease Control			
		Alter			
		$\leq 65$ Jahre	65-75 Jahre	$\geq 75$ Jahre	Gesamt
TRAEs	nein (%)	15 (46,9)	25 (64,1)	15 (53,6)	55 (55,6)
	ja (%)	12 (66,7)	12 (70,6)	17 (70,8)	41 (69,5)
	p	0,241	0,763	0,258	0,094

Insgesamt ergibt sich eine positive Krankheitskontrollrate von 60,8% bei allen Patienten mit und ohne unerwünschte Ereignisse. Bei Patienten mit TRAEs ist die DCR um ca. 14% höher im Vergleich zu den anderen Patienten (69,5% vs. 55,6%;  $p = 0,094$ ). Dabei ist der Unterschied in der DCR zwischen der beobachteten und erwarteten Inzidenz bei Patienten mit und ohne TRAEs zwar in allen Altersgruppen höher für Patienten mit TRAEs, allerdings konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden (Tabelle 26). Zudem ist die DCR bei Patienten mit TRAEs höher als bei Patienten mit irAEs ohne TRAEs (69,5% vs. 57,4%,  $p = 0,240$ ), wohingegen sich die DCR zwischen Patienten mit irAEs ohne TRAEs und Patienten ohne irAEs kaum unterscheidet (57,4% vs. 53,3%;  $p = 0,691$ ).

## 5 DISKUSSION

In der Therapie des malignen Melanoms und des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sind in den letzten Jahren große Fortschritte zu verzeichnen, mit denen die Immuntherapie nicht nur zu einer Verlängerung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens geführt, sondern auch zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen beigetragen hat [98, 99, 131, 148, 155, 156, 163, 175-177]. Allerdings kann die durch ICIs getriggerte Immunantwort gegen die Tumorzellen in immunvermittelte Nebenwirkungen resultieren, mit zum Teil gravierenden Folgen für die Patienten [60, 166]. Dennoch ist die Immuntherapie heutzutage für die Behandlung einer Reihe von Tumoren nicht wegzudenken und ihr Nutzen ist im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen der Therapie unumstritten, sodass mit zunehmenden Erkenntnissen die Immuntherapie selbst als Erstlinientherapie in nicht metastasierten Stadien einen festen Platz einnimmt. In neueren Studien konnte sogar der Nutzen von ICIs bei der Therapie von früheren Stadien zur Reduktion des Risikos einer Entwicklung eines Rezidivs aufgezeigt werden [157-159]. Obwohl ältere Patienten insgesamt den Großteil der Tumorerkrankten ausmachen, wurden in klinischen Studien zunächst Patienten mittleren Alters oder junge Patienten auch in Hinblick auf eine vermeintlich höhere Rate an irAEs bei älteren Patienten favorisiert [101, 166, 172, 178]. So sind oft ältere Patienten, wenn in Studien inkludiert, mit einem Anteil von nur ca. 20% bis 40% des Patientenkollektivs unterrepräsentiert [128, 179]. Dies ließe sich dadurch erklären, dass man für ältere fragile Patienten, die über ein reduziertes Allgemeinbefinden und einen geschwächten Immunstatus verfügen können, zunächst ein schlechteres Outcome oder eine höhere Rate an irAEs gegenüber jüngeren Patienten erwartete [180]. Daher waren Erkenntnisse in Bezug auf hohes Alter und schlechten Performance Status aus Subgruppenanalysen und Metaanalysen großer Studien unvollständig vorhanden, und die Daten zu irAEs, Interventionsbedarf und Therapieabbruch bei älteren Patienten stammen vor allem aus Studien, in denen Patienten  $\geq 75$  Jahre unterrepräsentiert waren [89, 92, 166]. Inzwischen kann für die Immuntherapie ein gutes Sicherheitsprofil auch unter älteren Patienten demonstriert werden [163, 166, 172, 180] und eine gleichwertige effektive Therapieoption darbieten [140]. Allerdings scheint sich in Bezug auf das Gesamtüberleben ab einem Alter von 75 Jahren in einigen Studien kein Benefit mehr zu

ergeben [165], wobei insgesamt ein Performance Status mit einem ECOG-Status ab 2 oder mehr mit einem schlechteren Outcome assoziiert wird als das Alter selbst [142, 176, 178]. Daher können neue Erkenntnisse und Fragestellungen, wie in dieser Arbeit gezeigt wird, in diesem Fall besonders für Therapieplanung und Umgang mit auftretenden irAEs aufschlussreich sein. Mit unserem retrospektiven Ansatz haben wir gezeigt, inwiefern sich die Bedeutung von irAEs für ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren unterscheidet. Dadurch ergänzt unsere Arbeit bisherige Studien zu Häufigkeitsanalysen um Erkenntnisse aus dem klinischen Alltag.

### 5.1 Häufigkeit von irAEs in verschiedenen Altersgruppen

Daten zu den Häufigkeiten von irAEs wurden inzwischen in mehreren Studien veröffentlicht [99, 100, 128, 175]. Für die Zuordnung der irAEs zu den Patientencharakteristika „alt“ vs. „jung“ hat man dabei verschiedene Cut-off-Alter benutzt, wobei die Definition von „alt“ und „jung“ nicht einheitlich definiert ist, sodass die Altersspanne oder das Cut-off-Alter für „alt“ und „jung“ unterschiedlich festgelegt wird. In vielen Studien liegt das Cut-off-Alter zwischen 65 und 75 Jahren, oder es wird, abhängig von der Fragestellung, eine Untergliederung in Altersklassen von <50-60 und >75-80 Jahre und ein Vergleich dieser untereinander vorgenommen [97, 98, 140, 172]. In dieser Arbeit haben wir das Cut-off Alter 70 Jahre für die Unterscheidung zwischen „jung“ und „alt“ gewählt, sowie eine Unterteilung in die drei Altersklassen  $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahre vorgenommen. Hierbei zeigten unsere Ergebnisse für die Häufigkeit von irAEs (alle Ereignisse, alle Grade) in allen Fällen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen <70/ $\geq 70$  Jahre (72,6% vs. 70,3%,  $p=0,74$ ) oder zwischen den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahre (70,0% vs. 69,6% vs. 75,0%,  $p=0,79$ ) mit einer Gesamthäufigkeit von 71,5% (95%-KI: 63,5-78,7). Die beobachtete Häufigkeit von irAEs in unserer Studie entspricht der Häufigkeit an irAEs von ca. 60% bis 85%, die in Studien mit der Therapie von den ICIs Pembrolizumab und Nivolumab berichtet wird [71, 84, 128, 131, 181]. Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei irAEs Grad I/II zwischen den Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahre (58,0% vs. 57,1% vs. 55,8%,  $p=0,94$ ) bei einer Häufigkeit von 56,9% (95%-KI: 49,7-64,4) für alle irAEs Grad I/II. IrAEs Grad III/IV waren mit insgesamt 14,6% nicht häufig, und es ergaben sich mehr irAEs Grad III/IV bei Patienten  $\geq 70$  Jahre im Vergleich zu Patienten <70 Jahre

(18,9% vs. 10,7%,  $p=0,145$ ), wobei die Häufigkeit von irAEs Grad III/IV bei Patienten mit einem Alter von  $\leq 65$  und 65-75 Jahren bei 12,0% und 12,5% und bei Patienten mit  $\geq 75$  Jahren bei 19,2% lag. Diese Ergebnisse entsprechen den in anderen Studien beobachteten Häufigkeiten von irAEs Grad III/IV von ca. 10% bis 22% bei jungen und alten Patienten [92, 97, 128, 131, 167]. In unserer Studie trafen durch die relativ niedrige Häufigkeit von irAEs Grad III/IV im Allgemeinen nur wenige Patienten in ihrer jeweiligen Altersgruppe  $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahre auf die irAEs Grad III/IV zu ( $n=6$ ,  $n=7$ ,  $n=10$ ), was man in Bezug auf die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen berücksichtigen sollte. Die im Jahr 2019 veröffentlichten Ergebnisse aus den KEYNOTE Studien konnten für mit Pembrolizumab behandelte Patienten keinen Unterschied in der Auftretenswahrscheinlichkeit von irAEs zwischen Patienten  $</>75$  Jahre zeigen [98]. In der CheckMate Studie 153 mit 1426 Patienten, von denen 39% über 70 Jahre alt waren und 9% einen ECOG-Status von 2 hatten, konnte für Nivolumab kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten  $</>70$  Jahre in dem Auftreten von irAEs aller Grade oder von irAEs der Grade III/IV (12%-14%) festgestellt werden [99]. In der prospektiven ELDERS-Studie waren irAEs Grad III und höher bei Patienten  $\geq 70$  Jahre etwas häufiger (18,6% vs. 12,9%), die Unterschiede zwischen den Gruppen waren aber statistisch nicht signifikant ( $p=0,35$ ) [182]. In der Subgruppenanalyse der FDA für eine Immuntherapie mit Nivolumab bei fortgeschrittenen Tumoren wurde über mehr irAEs Grad III und höher bei älteren Patienten berichtet [92]. Auch wenn Studien zum höheren oder sogar niedrigeren Aufkommen von irAEs bei älteren Patienten existieren [105, 183], unterstützen viele große Studien die Beobachtung, dass in Hinblick auf das Alter allein kein höheres Aufkommen von irAEs zu erwarten ist [91, 101-103].

Obwohl eine unterschiedliche Toxizität und Häufigkeit von irAEs zwischen den Geschlechtern postuliert wurde [106, 107], konnten wir in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Häufigkeit von irAEs aller Grade (68,8% vs. 75,8%;  $p=0,337$ ), in der Häufigkeit von irAEs Grad III/IV (14,6% vs. 14,5%;  $p=0,991$ ) oder in der Häufigkeit von irAEs aller Grade und irAEs Grad III/IV über die Altersklassen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre hinweg feststellen.

## 5.2 Einsatz von Glukokortikoiden während der Immuntherapie

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse können schwerwiegend sein, den Patienten gefährden und in seltenen Fällen sogar zum Tod führen [60, 131]. Da viele irAEs aus einer überschießenden Immunantwort hervorgehen, kann deren Behandlung je nach klinischem Befund und Schweregrad durch Pausieren der Immuntherapie und Gabe von Glukokortikoiden oder immunsuppressiven Medikamenten durchgeführt werden [60]. Glukokortikoide und immunsuppressive Medikamente finden Verwendung vor allem bei irAEs Grad III/IV, wobei die meisten irAEs symptomatisch behandelt werden können [60, 144, 145]. In anderen Fällen werden aber Glukokortikoide nicht nur für irAEs Grad III/IV, sondern auch bei Dyspnoe, Gehirnmetastasen und bestimmten irAEs Grad II verwendet [144, 184]. Zum einen konnte in jüngeren Studien eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von irAEs und einem Therapieansprechen gezeigt werden, ohne negativen Einfluss von Glukokortikoiden auf das ORR [128]. Andererseits waren in anderen Studien hohe Dosen von Kortikosteroiden für die Therapie der irAEs mit einer schlechteren Prognose assoziiert [185-187]. Inwieweit Glukokortikoide in dieser komplexen Interaktion agieren, ist noch unklar. Es fehlen noch weitere klinische Daten, um einen eindeutigen Zusammenhang zu beweisen. Während einige Studien einen negativen Einfluss von hohen Dosen von Glukokortikoiden auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben oder die Therapieansprechrates zeigen, konnten andere keinen Unterschied feststellen [184, 185, 188-190].

Erkenntnisse dazu, ob und inwieweit irAEs bei älteren Patienten anders behandelt werden sollen, liegen noch unzureichend vor [89]. Besonders bei älteren, fragilen Patienten kann die medikamentöse Behandlung der irAEs mit Glukokortikoiden andere Nebenwirkungen aufweisen und in eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder in einem Aggravieren von im Alter häufiger vorkommenden Fällen von Diabetes mellitus, Elektrolyten- und Wasserhaushaltentgleisung, Delir etc. resultieren [103, 191]. Obwohl anfangs dem Einsatz von Glukokortikoiden und immunsuppressiven Medikamenten ein möglicher Störfaktor aufgrund einer Interferenz mit dem Anti-Tumor-Effekt der Immuntherapie nachgesagt wurde, konnte später in Studien kein negativer Einfluss von Glukokortikoiden auf den Anti-Tumor-Effekt bewiesen werden [128]. Außerdem ist in diesem Zusammenhang auch das Sicherheitsprofil von Glukokortikoiden, z.B. unter bestimmten Patientengruppen wie Patienten mit Gehirnmetastasen, palliativen Patienten

oder Patienten unter Antibiotikatherapie, noch nicht genau definiert [184, 192]. Darunter sind auch Patienten, die z.B. im Rahmen einer Grunderkrankung oder eines Tumorbedingten Zustandes Glukokortikoide noch vor der Immuntherapie bekommen. So kann die Einnahme von Baseline-Glukokortikoiden (>10mg täglich) neben anderen Medikamenten, wie beispielsweise Protonenpumpen-Hemmern und einer antibiotischen Therapie bei Infekten, mit einer Verschlechterung des antitumoralen Effekts und des Gesamtüberlebens sowie mit einem verminderten Auftreten von irAEs assoziiert sein [103, 187].

In unserer Studie wurden im Laufe der Therapie 25,9% der Patienten Glukokortikoide oder andere immunsuppressive Medikamente aufgrund der auftretenden irAEs verabreicht. Es ergab sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten in der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu der Altersgruppe 65-75 Jahre und der Altersgruppe  $\leq 65$  Jahre (36,5% vs. 25,0% vs. 16,0%;  $p=0,04$ ). Das mediane Alter in der Gruppe von Patienten, die Glukokortikoide bekommen haben, lag höher als in der Gruppe von Patienten, die keine bekommen haben (73,7 Jahre vs. 67,7 Jahre;  $p=0,029$ ). Dabei haben unter den Patienten mit irAEs 22,9% der  $\leq 65$ -jährigen, 35,9% der 65-75-jährigen und 48,7% der  $\geq 75$ -jährigen Patienten Glukokortikoide oder andere immunsuppressive Medikamente bekommen. Zudem zeigten die Patienten mit irAEs, die mit Glukokortikoiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten behandelt wurden, eine verbesserte Ansprechrate im Vergleich zu den Patienten ohne cortisontherapiebedürftige irAEs (75,6% vs. 56,9%;  $p=0,047$ ) über alle Altersgruppen  $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahre hinweg. Die Gesamtrate an mit Glukokortikoiden behandelten Patienten ist in unserer Studie (25,9%) ähnlich zu in anderen Studien publizierten Daten, wobei ein Vergleich mit anderen prospektiven Studien mit einem hohen Anteil an älteren Patienten fehlt [97, 128]. Unsere Studie weist auf einen signifikant höheren medikamentösen Anteil einer Glukokortikoide-Gabe unter den älteren Patienten mit irAEs hin, prozentual liegt er mehr als doppelt so hoch. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnte in der Studie von Lichtenstein et al. von 2019 [193] kein Unterschied zwischen den Altersgruppen <60, 60-69, 70-79 und  $\geq 80$  Jahre festgestellt werden (23,4% vs. 26,0% vs. 26,3% vs. 21,4%;  $p=0,937$ ). In der Subgruppenanalyse der FDA für eine Immuntherapie mit Nivolumab bei fortgeschrittenen Tumoren wurde ein Trend in Richtung eines höheren Einsatzes von Steroiden oder anderen immunmodulatorischen Medikamenten zur Behandlung von



irAEs bei älteren Patienten beobachtet [92]. Des Weiteren wurde in einer prospektiven Studie über den längeren Einsatz von Steroiden bei älteren Patienten >70 Jahre berichtet (22 vs. 8 Wochen;  $p=0,208$ ) [182].

Die unterschiedlichen Ergebnisse können an individuellen patientenorientierten Vorgehensweisen im Umgang mit irAEs und der Gabe von Glukokortikoiden liegen. Patienten mit Glukokortikoiden vor Behandlungsbeginn werden von klinischen Studien oft ausgeschlossen, und Daten zum Management von irAEs werden oft durch „Real-world-Data“ gewonnen [128, 184, 185]. Dass in unserer retrospektiven Studie anteilig mehr ältere Patienten Glukokortikoide bekommen haben als junge, könnte aus einer frühzeitigen, permissiven oder großzügigeren Handhabung von Glukokortikoiden im Umgang mit irAEs bei älteren Patienten resultieren, um einer befürchteten Verschlechterung des Allgemeinbefindens und einem möglichen Therapieabbruch rechtzeitig entgegenzuwirken – bleibt als Erklärung aber letztlich offen. Der Einsatz von Glukokortikoiden ist in der Behandlung schwerwiegender irAEs unentbehrlich, sodass die laufende Forschung zur Etablierung von Therapieprotokollen sowie die Entwicklung neuer immunmodulatorischer Medikamente und deren Einsatz einen wichtigen Bestandteil im Therapiemanagement ausmachen [185, 189]. Nicht unbeachtet sollten dabei bestimmte Patientengruppen bleiben, wie Patienten mit Gehirnmetastasen oder Patienten im palliativen Setting, welche sich hinsichtlich des Einsatzes von Glukokortikoiden und deren Dosierung, sowie in individuellen Therapieentscheidungen und Zielen unterscheiden [184, 192].

### 5.3 ICIs in der Zweitlinientherapie

In unserer Studie hatten die Patienten mit einer anderen Therapie vor der Immuntherapie („Zweitlinien-Therapie“) weniger irAEs aller Grade (64,5% vs. 76,0%;  $p=0,149$ ) und weniger häufig irAEs Grad III/IV (8,1% vs. 18,8%;  $p=0,063$ ), wobei 79,0% der Zweitlinien-Therapie-Patienten unter <75 Jahre am Beginn der Therapie waren.

Dass weniger irAEs unter Zweitlinien-Therapie-Patienten auftreten, konnte auch in anderen retrospektiven Studien festgestellt werden [131], wobei nur wenige Daten bezüglich älterer Patienten oder einer pathophysiologischen Erklärung dieses Phänomens vorliegen. Chemotherapie kann z.B. durch die immunsuppressive Wirkung in reduzierter Reaktivität des Immunsystems resultieren, aber auch eine Crossreaktivität von einerseits

bestimmten Chemotherapeutika mit ICIs eine erhöhte Rate von bestimmten Ereignissen, andererseits aber auch eine niedrigere Rate anderer Ereignisse verursachen [194, 195]. Weiterhin wurden in unserer Studie bei Patienten mit Immuntherapie als Zweitlinien-Therapie insgesamt weniger Glukokortikoide verabreicht (12,9% vs. 34,4%;  $p=0,003$ ). Diese Ergebnisse sind allerdings nicht deckungsgleich mit anderen Studien. Riudavets et al. konnten z.B. bei NSCLC-Patienten zwar auch weniger irAEs unter Zweitlinien-Patienten feststellen, der Glukokortikoide-Bedarf unterschied sich allerdings im Vergleich zu Erstlinien-Patienten nicht signifikant [131]. Eine sekundäre Analyse der KEYNOTE-001 Phase 1 Studie konnte für NSCLC-Patienten mit einer vorhergehenden Radiotherapie einen Benefit in dem OS und dem PFS zeigen [196]. In einer weiteren Studie konnten Lisberg et al. kein höheres Aufkommen von irAEs bei Patienten mit einer vorherigen Radiotherapie im Vergleich zu Patienten ohne Radiotherapie feststellen [174]. Auch in unserer Studie war der Unterschied in der Häufigkeit von irAEs zwischen Patienten, die vor der Immuntherapie Radiotherapie bekommen haben, nicht signifikant höher im Vergleich zu den Patienten ohne eine vorherige Radiotherapie. Ferner war der Unterschied in der Häufigkeit von irAEs Grad III/IV und GC-Bedarf nicht signifikant höher.

#### 5.4 Das zeitliche Auftreten von irAEs

In unserer Studie unterschied sich die Verteilung des Zeitpunkts des Erstauftretens von irAEs zwischen den Patienten  $<70$  und  $\geq 70$  Jahre nicht signifikant (9. Woche; 95%-KI: 6-12). Insgesamt traten im Laufe der Therapie irAEs bei 48,4% der Patienten ( $n=76$ ; 95%-KI: 40,6-56,1) in einem Zeitraum von ungefähr drei Monaten und bei 65,8% der Patienten ( $n=102$ ; 95%-KI: 57,1-72,2) in einem Zeitraum von ungefähr 12 Monaten auf.

In Studien sind die meisten irAEs während der Therapie mit ICIs in den früheren Therapiephasen aufgetreten, vor allem im Laufe der ersten Wochen bis drei Monate nach Therapiebeginn [81], wobei das Risiko für das Auftreten von klinisch relevanten irAEs in den ersten vier Wochen nach Therapiebeginn höher ist als danach [86]. Weil irAEs auch erst gegen Ende oder sogar nach Beendigung der Therapie ohne scheinbaren zeitlichen Zusammenhang auftreten können [21], in manchen Fällen sogar nach einer Zeitspanne von über einem Jahr nach Therapieende [14, 81, 87], bleibt eine

Therapieüberwachung von irAEs ein wichtiger Bestandteil in der Gesamttherapie auch nach der letzten ICI-Gabe und Beendigung der Immuntherapie.

Während bereits dem Auftreten, der Art oder der Anzahl der irAEs eine prognostische Bedeutung in mehreren Studien zugeschrieben werden konnte, scheint nun auch das zeitliche Auftreten eine gewisse Rolle in diesem Zusammenhang zu spielen, wie junge Untersuchungen zeigen. So konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 ein signifikanter Benefit im Gesamtüberleben für Patienten mit irAEs im Vergleich zu Patienten ohne irAEs gezeigt werden, wobei sich der Unterschied zwischen den Gruppen abflachte, je länger die Bemessungszeit für das Auftreten von irAEs war, bis mit 12 Wochen kaum mehr ein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden konnte [127]. Dabei scheint das Auftreten von irAEs, auch unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer als mögliches „Guarantee-time Bias“ [197] mit dem Therapiebenefit zu korrelieren [174, 198]. In einer anderen Studie konnte man sehen, dass ein erst späteres Auftreten von irAEs nach drei Monaten ab Therapiebeginn mit einer verbesserten Ansprechrate und einem längerem Überlebensvorteil für mehrere Tumore assoziiert war [199]. Junge und ältere Patienten scheinen sich in dem zeitlichen Auftreten von irAEs nicht voneinander zu unterscheiden [105], allerdings fehlen aktuell noch, soweit uns bekannt, ausreichend Studien zu dieser Frage.

## 5.5 Patientenbezogene Merkmale während der Immuntherapie

### 5.5.1 Performance Status

Karnofsky-Index und ECOG-Status sind zwei im klinischen Alltag gebräuchliche Skalen zur Bestimmung des Performance Status, mit deren Hilfe bei Patienten mit bösartigen Tumoren die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung eingeschätzt werden kann [99, 175]. Beide Skalen können unter Limitationen ineinander umgerechnet werden [200]. Die Einschätzung und Erfassung der Einschränkungen und Toxizität einer Therapie können in Studien eine Herausforderung sein und hängen weiterhin von der Art und Methodik der Datenerhebung ab [201]. Weiterhin kann die Bestimmung des PS allein mittels Karnofsky-Index und ECOG-Status als prognostisches Kriterium in Bezug auf Therapiecompliance, -eignung und -folgen limitiert sein [178]. Der Charlson-Komorbiditätsindex kann als weiterer Score für eine Quantifizierung von Komorbiditäten in Hinsicht auf die Prognose und Mortalität

verwendet werden [202]. In jüngeren Studien konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zum Alter oder zum Auftreten von irAEs ein ECOG PS  $\geq 2$  mit einem prognostisch schlechteren Outcome für das OS einhergeht [142, 178, 203]. Dennoch haben ICIs besonders im höheren Alter ein besseres Sicherheitsprofil als eine konventionelle Chemotherapie, und selbst Patienten mit einem schlechten PS scheinen von einem gleichwertigen Sicherheitsprofil wie die Gesamtpopulation zu profitieren [99].

In unserem Fall hatten 90% der Patienten zu Beginn der Therapie soziale Unterstützung (durch Eigenfamilie oder Pflege). Auch wenn ca. die Hälfte der Patienten in unserer Studie zu Beginn der Therapie älter als 68 Jahre waren, und 52,1% der  $\geq 70$ -Jährigen fünf oder mehr Komorbiditäten und gleichzeitig fünf oder mehr Medikamente hatten (52,1% der  $\geq 70$ -Jährigen vs. 22,9% der  $< 70$ -Jährigen;  $p < 0,000$ ), wurde für 91,8% von ihnen ein PS von ECOG 0 oder ECOG 1 erhoben. Lediglich 8,0% des Patientenkollektivs hatten PS 2 (7,3% der  $< 70$ -Jährigen vs. 8,8% der  $\geq 70$ -Jährigen) und 0,2% hatten PS 3 (2,4% vs. 0,0%). Die relativ niedrige Anzahl von Patienten mit einem ECOG PS 2/3 (n=14) ermöglichte in unserer Studie keinen statistisch signifikanten Vergleich der anderen Parameter in Bezug auf den ECOG-Score.

In diesem Zusammenhang scheint neben dem Alter und dem PS eine umfassendere Erfassung klinischer Daten und Verwendung etablierter Geriatrie-Scores vonnöten, um einen optimierten Therapieerfolg bei Patienten im höheren Alter mit einem schlechten PS besser evaluieren zu können [204, 205]. Als Beispiele solcher Scores kann man das G8-Screening („Geriatric 8 Health Status Screening Tool“) und das fTRST-Screening („Triage Risk Screening Tool“) nennen [206]. In der prospektiven ELDERS-Studie für eine Monotherapie mit ICIs bei NSCLC- und MM-Patienten wurde für die Gruppe der älteren Patienten  $> 70$  Jahre eine geriatrische Einschätzung mittels des G8-Screenings durchgeführt. Ältere Patienten in dieser Studie hatten signifikant mehr Erkrankungen und mehr Medikamente. Hier wurde festgestellt, dass, obwohl 50% der älteren Patienten mit einem positiv G8 eingestuft waren, für 60% von ihnen ein Performance Status von ECOG 0 oder 1 erhoben worden war. Patienten mit einem positiven G8 waren häufiger hospitalisiert und hatten ein höheres Risiko zu versterben [182]. In einer weiteren Studie wurde auf den Wert des G8-Screenings als prognostischer Indikator für Therapiekomplicationen bei älteren Patienten auch für andere Tumore hingewiesen [207].

### 5.5.2 Polypharmazie und Komorbidität

Im Alter steigt die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, eine neue Erkrankung zu entwickeln und eine dauerhafte medikamentöse Therapie im Rahmen einer Grunderkrankung zu benötigen [208]. Zu Beginn der Immuntherapie hatten in unserer Studie 51,3% der Patienten fünf oder mehr Medikamente als Komedikation mit einem erwartungsgemäß signifikant höheren Anteil unter den älteren Patienten (66,7% der  $\geq 75$ -Jährigen vs. 36,7% der  $\leq 65$ -Jährigen;  $p=0,008$ ) und 41,0% der Patienten fünf oder mehr weitere Erkrankungen als Komorbidität, mit ebenfalls einem signifikant höheren Anteil unter den älteren Patienten (58,8% der  $\geq 75$ -Jährigen vs. 26,5% der  $\leq 65$ -Jährigen;  $p=0,003$ ).

Der Unterschied zwischen der Anzahl der Komedikation (3,3-5, >5 Medikamente) und dem Auftreten von irAEs (alle Grade) war nicht signifikant (73,2% vs. 80,0% vs. 68,8%). Sowohl zwischen der Anzahl an Komedikation und der Häufigkeit von irAEs Grad III/IV, als auch zwischen Komedikation und der Häufigkeit an Glukokortikoide-Gaben, hatten Patienten mit >5 Medikamenten mehr irAEs Grad III/IV (20,0% vs. 9,8%;  $p=0,163$ ) und mehr Glukokortikoide (30,0% vs. 17,1%;  $p=0,292$ ) als Patienten mit <3 Medikamenten, obwohl der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant war. Der Unterschied in der Häufigkeit der Komorbidität (3,3-5, >5) und dem Auftreten von irAEs (alle Grade) war ebenso nicht signifikant (69,8% vs. 75,5% vs. 71,9%). Zwischen der Anzahl an Erkrankungen und der Häufigkeit von irAEs Grad III/IV oder der Häufigkeit an Glukokortikoide-Gaben hatten Patienten mit >5 Erkrankungen mehr irAEs Grad III/IV (21,9% vs. 9,3%;  $p=0,036$ ) und mehr Glukokortikoide bekommen (32,8% vs. 16,3%;  $p=0,073$ ) als Patienten mit <3 Erkrankungen.

Patienten mit >5 Medikamenten und gleichzeitig >5 Erkrankungen hatten signifikant mehr irAEs Grad III/IV (24,6% vs. 9,1%;  $p=0,009$ ) und es wurden signifikant mehr Glukokortikoide administriert (36,8% vs. 20,2%;  $p=0,037$ ) als bei den anderen Patienten. Im Gegensatz dazu gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit von irAEs (alle Grade) zwischen den Gruppen (71,9% vs. 72,7%;  $p=0,915$ ). Die älteren Patienten  $\geq 70$  Jahre hatten unter den Polypharmazie- und multimorbiden Patienten nicht signifikant häufiger irAEs Grad III/IV (26,3% vs. 21,1%;  $p=0,663$ ) oder mehr Glukokortikoide verabreicht bekommen (39,5% vs. 31,6%;  $p=0,560$ ). Ferner scheinen Polypharmazie und Komorbidität wichtige Erkenntnisse in der Therapieplanung zu bringen: Hierbei gab es einen signifikant höheren Anteil von Polypharmazie- und multimorbiden Patienten,

welcher aufgrund der auftretenden irAEs ärztlich behandelt werden musste (44,6% vs. 29,9%;  $p=0,08$ ) und bei dem die Immuntherapie pausiert oder abgebrochen wurde (36,8% vs. 16,3%;  $p=0,006$ ). Hervorzuheben ist in diesem Kontext, dass der Anteil von Polypharmazie- und multimorbiden Patienten in jeder der untersuchten Altersklassen (~55, ~70 und ~80 Jahre) höher war – nicht nur bei älteren Patienten, welche aufgrund der auftretenden irAEs behandelt werden mussten (27,3% vs. 15,8%, 47,1% vs. 37,8%, 50,0% vs. 40,9%;  $p>0,4$ ) oder die Immuntherapie pausiert oder abgebrochen haben (27,3% vs. 10,5%, 29,4% vs. 13,2%, 44,8% vs. 31,8%;  $p>0,18$ ), auch wenn die statistische Signifikanz in den einzelnen Altersklassen nicht erreicht wurde.

Hohe Morbidität und Polypharmazie können in Betracht eines hohen Alters zu einem komplizierteren Verlauf während einer Therapie aggravieren [209, 210] und sollten daher nicht unbeachtet bleiben. Nicht alle Erkrankungen und deren medikamentöse Therapie stellen per se einen prognostischen Marker für den Verlauf einer Therapie dar [202], einige Erkrankungen, bestimmte Medikamente und ein komplexes, oft unklares Zusammenspiel vieler Erkrankungen und deren Medikation, können aber in einen schwierigen Verlauf einmünden [211]. Ab einer bestimmten Anzahl von Medikamenten und Erkrankungen scheint aber, wie in unserer Studie festgestellt werden konnte, die Kombination von Polypharmazie und Multimorbidität signifikanter in Bezug auf die Häufigkeit von irAEs Grad III/IV und Glukokortikoide-Gabe zu sein, nicht aber in Bezug auf die Häufigkeit von irAEs im Allgemeinen. Ferner wurde dargestellt, dass es unter diesen Patienten einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit Interventionsbedarf und Therapieabbruch über alle Altersklassen hinweg gibt. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen zunächst, wie auch andere Studien, dass unter älteren Patienten nicht häufiger irAEs im Vergleich zu jüngeren Patienten auftreten, können aber noch zusätzlich darauf hindeuten, dass selbst unter Polypharmazie- und multimorbiden Patienten irAEs nicht häufiger bei älteren Patienten auftreten müssen, und dass Polypharmazie und Multimorbidität mögliche Hinweise in Bezug auf Interventionsbedarf und Therapieabbruch geben können, welche vor allem mit steigendem Alter eine zunehmende Rolle spielen. Zu erwähnen ist, dass in unserer Studie keine Auswahl und Gewichtung von Diagnosen, Nebendiagnosen sowie Medikamenten für die Einordnung in die Kategorien Komedikation und Komorbidität erfolgt ist, welche aber wichtige Hinweise auf mögliche Therapieverläufe geben könnten.

### 5.5.3 Adipositas

In unserer Studie hatten zu Beginn der Immuntherapie 60,1% der Patienten einen BMI außerhalb der Norm ( $<18,5$  oder  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), ohne signifikanten Unterschied zwischen den Altersklassen  $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahre (64,0%, 50,0% und 67,3%;  $p=0,12$ ). Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem pathologischen BMI und dem Rest der Patienten in der Häufigkeit des Auftretens von irAEs (70,5% vs. 73,0%;  $p=0,857$ ) beobachtet werden.

Adipositas wurde als Risikofaktor für die Entwicklung zahlreicher Erkrankungen und als prognostisch ungünstiger Faktor für deren Verlauf identifiziert [212]. Einige Studien haben auf das höhere Risiko für die Entwicklung von irAEs bei adipösen Patienten hingewiesen [213, 214]. Hierbei scheint es einen Einfluss der Immuntherapie auf erschöpfte T-Zellen in adipösem Gewebe hinsichtlich der Entwicklung von Komplikationen bei diesen Patienten zu geben [215]. Paradoxerweise konnte im Rahmen der Immuntherapie bei Melanom-Patienten eine Assoziation zwischen verbessertem PFS oder OS und Adipositas festgestellt werden [216, 217]. Zwar war in unserer Studie bei adipösen Patienten ab Grad I die Häufigkeit von irAEs Grad III/IV im Vergleich niedriger (6,5% vs. 15,9%) und der Benefit im Therapieansprechen höher (74,2% vs. 58,4%), dieser Unterschied war in beiden Fällen nicht statistisch signifikant ( $p=0,246$  bzw.  $p=0,144$ ). Andere, größere Studien haben hingegen eine höhere Rate an irAEs aller Grade, Grad III/IV und Therapieabbruch bei hohem BMI festgestellt [213, 218].

### 5.5.4 Zeitliche und geographische Faktoren

In unserer Studie lebte der Großteil der Patienten (90%) in relativer Nähe zum Klinikum mit durchschnittlich weniger als einer Stunde Fahrzeit. Für unser Patientenkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Entfernung vom Universitätsklinikum (in Kilometer oder Minuten) über die Kategorien Alter  $</\geq 70$  Jahre ( $p>0,231$ ), über das Auftreten von irAEs oder über den Schweregrad der irAEs Grad III/IV ( $p>0,520$ ).

Die Entfernung des Patienten von der behandelnden Klinik kann für einen Therapieerfolg bedeutsam sein. Mehrere Studien konnten in der Behandlung unterschiedlicher Krankheiten für Patienten mit deutlicher Entfernung zum behandelnden Institut einen schlechteren Outcome im Vergleich zu Patienten, die näher am Institut wohnen, zeigen,

wobei eine Reihe anderer Studien existiert, die entweder gar keine Assoziation zwischen Entfernung und Therapieerfolg, oder sogar ein „Entfernungsbias“ mit gegenteiligen Ergebnissen demonstriert haben [219, 220]. So kann es z.B. bei Patienten mit eingeschränktem Zugang zu spezialisierten Ärzten zu einer verspäteten Diagnosestellung und somit ggf. einer damit einhergehenden schlechteren Prognose kommen. Beispielsweise zeigten einige Studien bei Melanom-Patienten, dass diejenigen Patienten mit größerer Entfernung zum behandelnden Zentrum eine größere Tumordicke und eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung hatten, wobei die Tumordicke unter den älteren Patienten noch größer war [221, 222]. Allerdings zeigten Untersuchungen in anderen Zentren wiederum keine Assoziation zwischen der Tumordicke und der Entfernung oder zwischen aufsteigendem Alter und der Entfernung vom Institut [223]. Ein Review der Literatur deutet insgesamt aber auf einen wichtigen, nicht vernachlässigbaren Beitrag der Entfernung von der Klinik im Gesamttherapieerfolg hin [220]. Landes-, Regions- und Zentrumsspezifische Eigencharakteristika mögen unterschiedliche Versorgungsqualitäten erklären und erschweren die Verallgemeinerung einer Entfernungslast im Therapieerfolg. Dass sich in unserer Studie kein Unterschied in der Verteilung der Entfernung zwischen älteren und jüngeren Patienten  $\leq 70$  oder zwischen Patienten mit und ohne Auftreten von irAEs ergab, kann auf eine gute regionale medizinische Versorgung der Melanom- und Lungenkarzinom-Patienten im Einzugsgebiet des Uniklinikums Würzburg hindeuten.

## 5.6 Interventionsbedarf und Therapieabbruch aufgrund von irAEs

Die adäquate Behandlung und das Gegensteuern bei aufgetretenen irAEs sind wichtige Modalitäten während der Immuntherapie, um die Therapiecompliance zu bewahren, einen vermeidbaren Therapieabbruch aufzuhalten und um den erwünschten Therapieerfolg zu erreichen. All diesem kommt eine besondere Wichtigkeit zu, denn die Assoziation zwischen dem Auftreten von irAEs und einem Therapieerfolg mit Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit konnte in mehreren Studien demonstriert werden [121, 122, 124, 128-130]. Weiterhin konnte nicht nur dem Auftreten von irAEs, sondern auch der Anzahl von irAEs ein positiver prognostischer Faktor zugeschrieben werden [133]. Auch wenn die Ergebnisse unserer Studie die Resultate anderer Studien bezüglich der Häufigkeit von irAEs bei älteren und jüngeren



Patienten unterstützen, konnten wir einen höheren Anteil an älteren Patienten feststellen, die aufgrund der auftretenden irAEs eine medizinische Intervention benötigt haben. Dabei haben 43,1% der  $\geq 70$ -Jährigen im Vergleich zu 27,7% der  $< 70$ -Jährigen eine medizinische Intervention infolge von irAEs gebraucht ( $p=0,046$ ). Die Unterschiede waren umso markanter zwischen Patienten  $\leq 65$  und  $> 65$  Jahren (18,0% der  $\leq 65$ - vs. 40,7% der 65-75- vs. 45,1% der  $\geq 75$ -Jährigen;  $p=0,003$ ). Signifikant höher war in unserer Studie auch der Anteil an älteren Patienten, die infolge der auftretenden irAEs die Immuntherapie pausiert oder abgebrochen haben. Dabei haben 33,8% der  $\geq 70$ -Jährigen im Vergleich zu 14,5% der  $< 70$ -Jährigen die Immuntherapie pausieren oder abbrechen lassen ( $p=0,004$ ). Der hohe Anteil an Therapiepause und Therapieabbruch fand hier, im Gegensatz zum Interventionsbedarf, am prominentesten im Vergleich zu den Patienten  $\geq 75$  Jahre statt (14,0% der  $\leq 65$  vs. 18,2% der 65-75 vs. 38,5% der  $\geq 75$  Jahre;  $p=0,002$ ). Interessanterweise liegt der signifikante Unterschied bei der Häufigkeit eines Interventionsbedarfs schon zwischen den Altersklassen von  $\leq 65$  und  $> 65$  Jahren, bei der Häufigkeit einer Therapiepause oder eines Abbruchs erst ab einer Altersklasse von  $\geq 75$  Jahren. Zu erwähnen ist, dass die Altersklassen  $\leq 65$ , 65-75 und  $\geq 75$  Jahre in unserer Studie keine scharfe Altersgrenze repräsentieren, ab der sich ein Interventionsbedarf oder ein Therapieabbruch fest definieren ließe; sie mögen vielmehr ein mögliches Indiz dafür sein, dass diese im höheren Alter wahrscheinlicher werden können. In anderen Studien wurde ebenfalls eine höhere Rate an Therapieabbrüchen bei älteren Patienten festgestellt [89, 224, 225]. Es wurden aber auch gegenteilige Beobachtungen gemacht. So wurde beispielsweise in der CheckMate 153 Studie bei NSCLC-Patienten kein Unterschied in der Therapieabbruchrate zwischen Patienten  $< / \geq 70$  Jahre festgestellt [109]. Hierbei sei erwähnt, dass viele der älteren Patienten in dieser Studie schon bereits zwei oder mehr Therapien vor der Immuntherapie durchlaufen hatten. Andere, kleinere Studien konnten bei älteren Patienten ebenso keine höhere Rate an Therapieabbrüchen feststellen [105, 226, 227]. Eine weitere Studie verzeichnete eine höhere Hospitalisierungsrate unter älteren Patienten [228]. Dass viele dieser Daten aus retrospektiven Studien stammen, soll auch unter Berücksichtigung zentrumsspezifischer Individualentscheidungen betrachtet werden.

## 5.7 Therapieansprechrates bei älteren Patienten

In unserer Studie war der Unterschied bei der Therapieansprechrates (DCR) zwischen älteren und jüngeren Patienten  $</\geq 70$  Jahre (61,9% vs. 59,5%;  $p=0,753$ ) oder zwischen den Altersklassen  $\leq 65$ , 65-75,  $\geq 75$  Jahre (54,0% vs. 66,1% vs. 61,5%;  $p=0,485$ ) nicht statistisch signifikant. Weiterhin konnte auch kein Unterschied in der DCR in Bezug auf Geschlecht zwischen Männern und Frauen beobachtet werden (58,3% vs. 64,5%;  $p=0,506$ ). Der Unterschied in der DCR zwischen Patienten mit und ohne irAEs aller Grade war nur bei den älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre markant (69,2% vs. 38,5%;  $p=0,097$ ). Die DCR in den Altersklassen  $\leq 65$  und 65-75 Jahre zwischen Patienten mit und ohne irAEs war ähnlich (54,3% vs. 53,3% und 66,7% vs. 64,7%). Ebenso war der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne irAEs Grad III/IV in der DCR in der Altersklasse  $\geq 75$  Jahre am größten (90,0% vs. 54,8%;  $p=0,068$ ).

In Studien konnte für bestimmte irAEs ab Grad III neben anderen spezifischen organsystembezogenen irAEs eine Assoziation mit verbesserter Ansprechrates (objektive Responserates) demonstriert werden, wohingegen für irAEs ab Grad III keine Korrelation mit verbessertem Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben gefunden wurde [119]. Andere irAEs Grad III/IV waren auch trotz der Assoziation mit verbesserter objektiver Responserates mit insgesamt schlechterem Gesamtüberleben verbunden [132]. Auch wenn bestimmte irAEs in einen Therapieabbruch einmünden können, profitieren Patienten von der Immuntherapie und haben dadurch keinen schlechteren Therapiebenefit erlitten. In der post-hoc Analyse der CheckMate Studie 067 konnte unter den Melanom-Patienten während einer Beobachtungszeit von vier Jahren in Bezug auf das PFS und das OS kein Unterschied zwischen den Patienten, bei denen die Therapie vorzeitig abgebrochen wurde, und denjenigen, die sie ununterbrochen durchlaufen haben, festgestellt werden [171].

## 5.8 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse als Untergruppe von irAEs

Die CTCAE-Terminologie dient zur Klassifizierung und Einteilung von irAEs. Zuweilen wird in Studien für bestimmte Fragestellungen eine Unterscheidung zwischen Ereignissen, die entweder am wahrscheinlichsten aufgrund der Immuntherapie oder spezifisch-immunologisch aufgetreten sind, und denjenigen Ereignissen, die auch womöglich unabhängig von der Immuntherapie auftreten können, vorgenommen [174].

Dabei handelt es sich nicht um eine festdefinierte Gruppe an spezifischen irAEs, denn wo sich einerseits bestimmte Ereignisse wie Colitis, Pneumonitis, Vitiligo, CMV-Reaktivierung u.a. durch eine pathomechanistische Wirkungsweise der Immuntherapie begründen lassen, ist dies für andere Ereignisse wie Fatigue, Nausea, Appetitverlust u.a. zwar auch aufgrund der Immuntherapie möglich; allerdings lässt sich gleichfalls nicht ausschließen, dass sie unabhängig von der Immuntherapie im Rahmen einer Grunderkrankung oder des Tumorleidens aufgetreten sind [229, 230]. Eine solche Unterscheidung kann vor allem bei einem retrospektiven Blick problematisch sein und die Ergebnisse der statistischen Untersuchung beeinflussen, je nachdem, welche Ereignisse unter der Kategorie TRAEs miteinbezogen sind. Andere Ereignisse, bspw. Arthritiden, Myalgien u.a., sind zum einen unter jüngeren Patienten wahrscheinlicher auf die Immuntherapie zurückzuführen, zum anderen treten sie unter älteren Patienten auch unabhängig von einer Immuntherapie häufig auf, sodass eine Unterscheidung schwierig sein kann, andere Erkrankungen wie Schilddrüsenüberfunktion und -unterfunktion treten geschlechtsspezifisch unterschiedlich häufig auf [93, 229]. Daher kann nicht nur in Bezug auf die Ereignisse selbst, sondern auch in Bezug auf Alter und Geschlecht die Untergliederung der Ereignisse in eine spezifisch auf die Immuntherapie aufgeführte Ereignis-Gruppe in Studien unterschiedlich ausfallen. So kann die TRAEs-Gruppe eine um ca. 30% bis 50% niedrigere Häufigkeit im Vergleich zu der Gruppe mit allen Ereignissen aufweisen [113, 120, 122-124, 129-131, 133, 174], und selbst die in Studien mit „Real-world-Data“ kann wiederum unterschiedlich ausfallen [131]. Nichtsdestotrotz kann eine solche Unterteilung wichtige Erkenntnisse mit sich bringen, wenn für spezifische irAEs ein prognostischer Faktor in Bezug auf Therapieansprechen, Verlängerung des OS oder des PFS usw. identifiziert und zugeordnet werden kann [119, 120, 122, 124, 125, 128-132]. Nicht unbeachtet soll dabei ein Selektions-Bias bleiben, das durch die Auswahl nur bestimmter irAEs entstehen kann [174]. Lisberg et al. wiesen mit den Cox-Regressions-Modellen bei der Unterteilung von irAEs in die Subgruppen therapieassoziiert-selektierte AEs, mögliche therapieassoziierte AEs und wahrscheinliche therapieassoziierte AEs, auf eine Assoziation zwischen therapieassoziiert-selektierten AEs und einer Verlängerung des OS und PFS hin, wobei keine eindeutige Assoziation zwischen den Subgruppen und einer ORR in dem logistischen Regressionsmodell gezeigt werden konnte [174].

In unserer Studie haben wir in Anlehnung an die oben zitierten Studien die auftretenden AEs der Bewertung „wahrscheinlich therapieassoziiert“ in die Kategorie TRAEs eingeordnet. TRAEs waren bei den älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre etwas häufiger als bei Patienten  $\leq 65$  und 65-75 Jahre (46,2% vs. 36,0% vs. 30,4%;  $p=0,231$ ). Auch wenn die angegebene Häufigkeit von TRAEs in Studien nicht nur in Abhängigkeit der Art des Ereignisses, sondern auch in Abhängigkeit der klinischen Einschätzung, wie wahrscheinlich oder wie möglich das Ereignis ein TRAE ist, eingestuft wird [128, 174], ist die in unserer Studie vorkommende Häufigkeit (37,3%, 95%-KI: 29,9%-44,4%) mit anderen Studien übereinstimmend. Erwartungsgemäß, angesichts der immunvermittelten und z.T. schwerwiegenden Charakteristika des Ereignisses, ist der Anteil von Patienten mit TRAEs, welche die Therapie pausiert oder abgebrochen haben, höher als der Anteil von Patienten ohne TRAEs. Interessant ist in unserer Studie die Beobachtung, dass – während sich der Anteil von jüngeren Patienten mit irAEs, welche die Therapie pausiert oder abgebrochen haben, wenig von dem der älteren Patienten unterschied (5,9% vs. 9,1% vs. 6,7%;  $p=0,923$ ) – der Anteil unter den älteren Patienten mit TRAEs und Therapiepause oder Abbruch war signifikant höher im Vergleich zu dem der jüngeren Patienten (79,2% vs. 50,0%, vs. 33,3%;  $p=0,01$ ).

Unter den Patienten mit TRAEs war der Anteil von Patienten mit einem Benefit in der DCR höher im Vergleich zu den Patienten ohne TRAEs (69,5% vs. 55,6%;  $p=0,094$ ). Bemerkenswert ist in unserer Studie die Beobachtung, dass der Unterschied in der Therapieansprechrates für Patienten mit irAEs aller Grade, irAEs Grad III/IV und TRAEs bei Patienten  $\geq 75$  Jahre am deutlichsten war.

## 5.9 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Auch in der vorliegenden Arbeit gibt es Einschränkungen, die bei der Betrachtung der Ergebnisse kritisch bedacht werden müssen. Zunächst handelt es sich um eine unizentrische retrospektive Studie, die gewisse Limitationen in der Analyse und Auswertung der Daten mit sich bringt. In unserer Arbeit werden verschiedene Tumorentitäten gemeinsam betrachtet, wobei Melanom- und Lungenkarzinom-Patienten eine unterschiedliche Tumorbilogie und verschiedene patientenbezogene Eigenschaften aufweisen.

Des Weiteren können der Therapieerfolg sowie die Krankheits- und Nebenwirkungsbewältigung variieren. Auch für wichtige Erkenntnisse in unserer Studie in Bezug auf Polypharmazie und multimorbide Patienten fehlen die Klassifikation und Gewichtung der Erkrankungen und der Medikamente, sodass die Datenanalyse ohne Bezug zu diesen und anderen Faktoren wie Tumorstadium, bereits davor stattgefundene Therapien usw. erfolgte.

Ferner wurden die Therapie und die Dokumentation der Ereignisse, Komorbidität, Medikamente sowie anderer Parameter durch mehrere Ärzte im klinischen Setting durchgeführt und nicht systematisch anhand eines standardisierten Bogens erhoben. Wir müssen davon ausgehen, dass in der Therapieplanung auch individuelle ärztliche Überlegungen sowie patienteneigene Wünsche miteinbezogen wurden, welche von einem standardisierten Therapieprotokoll abweichen. Zudem ist ein Informationsverlust durch fehlende oder nicht ausreichende Dokumentation nicht auszuschließen. Im Rahmen unserer Arbeit fehlen darüber zum Teil genauere Informationen. Zudem gestaltete sich die Erhebung des PS bei gleichzeitiger Dokumentation desselben in unterschiedlichem Setting (im Rahmen der pflegerischen Anamnese, auf Station, bei Vorstellung im Tumorboard) als nicht einheitlich. Hinzukommt, dass wir im Rahmen dieser Arbeit keine Laborparameter (i.e. LDH, AST, ALT, CK) zur genaueren Revelation der Nebenwirkungsgrade betrachteten, sondern die Bestimmung ausschließlich aus den bereits vorhandenen ärztlichen Dokumentationen erfolgte. Ebenso wurden solche Parameter nicht herangezogen, da dies nicht das primäre Ziel der Arbeit war. Aus der Datenanalyse von Patienten aus dem klinischen Alltag können jedoch zusätzliche Informationen gewonnen werden, welche in anderen Studien, bei denen Einschlusskriterien oder eine Selektion der älteren Patienten vorgenommen werden, möglicherweise verborgen bleiben. Dies erschwert aber den Vergleich unserer Ergebnisse zu älteren Patienten mit anderen Studien, um zusammenfassende Empfehlungen zu geben, sodass diese offen bleiben.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

ICIs sind inzwischen integrales Therapiemittel vieler Tumoren, selbst in nicht metastasierten Stadien. Das Management von dabei eventuell entstehenden Nebenwirkungen bleibt wichtiger Bestandteil der Therapie vor allem im fortgeschrittenen Alter. Retrospektive Untersuchungen wie unsere tragen dazu bei, das in vielen klinischen Studien unterrepräsentierte Patientenkollektiv älterer Patienten in den klinischen Alltag sowie in Therapieentscheidungen und -planungen zu integrieren. Und sie erlauben den prospektiven Einschluss dieser Patientengruppe in zukünftige klinische Studien.

Der primäre Studienendpunkt unserer Arbeit unterstützt wichtige Erkenntnisse anderer Studien, dass irAEs insgesamt unter älteren Patienten nicht häufiger auftreten. Zwischen allen drei Altersklassen von ~55, ~70 und ~80 Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von irAEs aller Grade, wobei irAEs Grad III/IV etwas häufiger bei ~80-Jährigen auftraten. Die anderen Studienendpunkte steuern wichtige Überlegungen für Therapiemanagement und -compliance bei. In unserem Fall stellten wir fest, dass auftretende irAEs im Alter häufiger behandelt wurden, und dass die Immuntherapie häufiger pausiert oder abgebrochen wurde. Über ein Drittel der Patienten ~80 Jahre haben im Vergleich zu weniger als einem Fünftel der ~55- oder der ~70-jährigen Patienten ihre Therapie pausiert oder abgebrochen. Dies kann darauf hindeuten, dass trotz ähnlichem Interventionsbedarf bei älteren Patienten schneller ein Therapieabbruch droht. Insgesamt war der Interventionsbedarf der ~70- oder der ~80-Jährigen im Vergleich zu den ~55-Jährigen doppelt so hoch. Zudem war der Anteil an Therapieabbrüchen unter den älteren Patienten wegen bestimmter Ereignisse wie TRAEs und dem Einsatz von Glukokortikoiden höher als bei jüngeren Patienten.

Die Ergebnisse unserer Studie deuten außerdem darauf hin, dass selbst unter Polypharmazie und Multimorbidität irAEs nicht häufiger bei Älteren auftraten. Ebenso können wir die interessante Beobachtung verzeichnen, dass Patienten mit >5 Medikamenten und gleichzeitig >5 Erkrankungen signifikant mehr irAEs Grad III/IV aufwiesen oder mehr Glukokortikoide verabreicht bekommen haben. Auch der Anteil an Interventionsbedarf oder Therapieabbruch war hier in allen Altersklassen höher. Es stellt sich die Frage, inwiefern hohes Alter, Komorbidität und Polypharmazie Risikofaktoren für Interventionsbedarf oder Therapieabbruch in der Immuntherapie sind, und ob ihnen eher besondere Gewichtung als Risikofaktor zukommt als dem Alter selbst.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Dine, J., et al., *Immune Checkpoint Inhibitors: An Innovation in Immunotherapy for the Treatment and Management of Patients with Cancer*. Asia Pac J Oncol Nurs, 2017. **4**(2): p. 127-135.
2. Kim, J.M. and D.S. Chen, *Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure)*. Ann Oncol, 2016. **27**(8): p. 1492-504.
3. Pardoll, D.M., *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nat Rev Cancer, 2012. **12**(4): p. 252-64.
4. Dunn, G.P., et al., *Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape*. Nat Immunol, 2002. **3**(11): p. 991-8.
5. Callahan, M.K. and J.D. Wolchok, *At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy*. J Leukoc Biol, 2013. **94**(1): p. 41-53.
6. Matsushita, H., et al., *Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting*. Nature, 2012. **482**(7385): p. 400-4.
7. Shankaran, V., et al., *IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity*. Nature, 2001. **410**(6832): p. 1107-11.
8. 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.
9. Chen, D.S. and I. Mellman, *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*. Immunity, 2013. **39**(1): p. 1-10.
10. Demaria, S., et al., *Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(2 Pt 1): p. 728-34.
11. Duraiswamy, J., et al., *Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors*. Cancer Res, 2013. **73**(12): p. 3591-603.
12. Hiniker, S.M., et al., *A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy*. Transl Oncol, 2012. **5**(6): p. 404-7.
13. Ott, P.A., et al., *Inhibition of both BRAF and MEK in BRAF(V600E) mutant melanoma restores compromised dendritic cell (DC) function while having differential direct effects on DC properties*. Cancer Immunol Immunother, 2013. **62**(4): p. 811-22.
14. Ramos-Casals, M., et al., *Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors*. Nat Rev Dis Primers, 2020. **6**(1): p. 38.
15. Kakimi, K., et al., *Advances in personalized cancer immunotherapy*. Breast Cancer, 2017. **24**(1): p. 16-24.
16. Sanmamed, M.F. and L. Chen, *A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization*. Cell, 2018. **175**(2): p. 313-326.
17. Pao, W., et al., *Tissue-Specific Immunoregulation: A Call for Better Understanding of the "Immunostat" in the Context of Cancer*. Cancer Discov, 2018. **8**(4): p. 395-402.
18. Predina, J., et al., *Changes in the local tumor microenvironment in recurrent cancers may explain the failure of vaccines after surgery*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(5): p. E415-24.
19. Mullard, A., *New checkpoint inhibitors ride the immunotherapy tsunami*. Nat Rev Drug Discov, 2013. **12**(7): p. 489-92.

20. Topalian, S.L., C.G. Drake, and D.M. Pardoll, *Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy*. *Cancer Cell*, 2015. **27**(4): p. 450-61.
21. Kwok, G., et al., *Pembrolizumab (Keytruda)*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016. **12**(11): p. 2777-2789.
22. Seidel, J.A., A. Otsuka, and K. Kabashima, *Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations*. *Front Oncol*, 2018. **8**: p. 86.
23. Speiser, D.E., et al., *T cell differentiation in chronic infection and cancer: functional adaptation or exhaustion?* *Nat Rev Immunol*, 2014. **14**(11): p. 768-74.
24. Wherry, E.J., *T cell exhaustion*. *Nature Immunology*, 2011. **12**: p. 492.
25. Day, C.L., et al., *PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression*. *Nature*, 2006. **443**(7109): p. 350-4.
26. Baitsch, L., et al., *Exhaustion of tumor-specific CD8(+) T cells in metastases from melanoma patients*. *J Clin Invest*, 2011. **121**(6): p. 2350-60.
27. Erickson, J.J., et al., *Viral acute lower respiratory infections impair CD8+ T cells through PD-1*. *J Clin Invest*, 2012. **122**(8): p. 2967-82.
28. Intlekofer, A.M. and C.B. Thompson, *At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy*. *J Leukoc Biol*, 2013. **94**(1): p. 25-39.
29. Grosso, J.F. and M.N. Jure-Kunkel, *CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research*. *Cancer Immun*, 2013. **13**: p. 5.
30. Qureshi, O.S., et al., *Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4*. *Science*, 2011. **332**(6029): p. 600-3.
31. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 711-23.
32. Sharpe, A.H. and K.E. Pauken, *The diverse functions of the PDI inhibitory pathway*. *Nat Rev Immunol*, 2018. **18**(3): p. 153-167.
33. Keir, M.E., et al., *PD-1 and its ligands in tolerance and immunity*. *Annu Rev Immunol*, 2008. **26**: p. 677-704.
34. Francisco, L.M., et al., *PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells*. *J Exp Med*, 2009. **206**(13): p. 3015-29.
35. Zou, W. and L. Chen, *Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment*. *Nat Rev Immunol*, 2008. **8**(6): p. 467-77.
36. Dong, H., et al., *Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion*. *Nat Med*, 2002. **8**(8): p. 793-800.
37. Curiel, T.J., et al., *Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity*. *Nat Med*, 2003. **9**(5): p. 562-7.
38. Latchman, Y., et al., *PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation*. *Nat Immunol*, 2001. **2**(3): p. 261-8.
39. Parsa, A.T., et al., *Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma*. *Nat Med*, 2007. **13**(1): p. 84-8.
40. Marzec, M., et al., *Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1)*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(52): p. 20852-7.
41. Jamal-Hanjani, M., et al., *Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(22): p. 2109-2121.



42. Taube, J.M., et al., *Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape*. *Sci Transl Med*, 2012. **4**(127): p. 127ra37.
43. Lee, S.K., et al., *IFN-gamma regulates the expression of B7-H1 in dermal fibroblast cells*. *J Dermatol Sci*, 2005. **40**(2): p. 95-103.
44. Wilke, C.M., et al., *Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon-gamma*. *Cancer Immunol Immunother*, 2011. **60**(11): p. 1529-41.
45. Butte, M.J., et al., *Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses*. *Immunity*, 2007. **27**(1): p. 111-22.
46. Xiao, Y., et al., *RGMB is a novel binding partner for PD-L2 and its engagement with PD-L2 promotes respiratory tolerance*. *J Exp Med*, 2014. **211**(5): p. 943-59.
47. Shin, T., et al., *In vivo costimulatory role of B7-DC in tuning T helper cell 1 and cytotoxic T lymphocyte responses*. *J Exp Med*, 2005. **201**(10): p. 1531-41.
48. Herbst, R.S., et al., *A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors*. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. **31**(15\_suppl): p. 3000-3000.
49. Chen, D.S., B.A. Irving, and F.S. Hodi, *Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(24): p. 6580-7.
50. Terme, M., et al., *IL-18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer*. *Cancer Res*, 2011. **71**(16): p. 5393-9.
51. Tamiya, M., et al., *Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial*. *PLoS One*, 2018. **13**(2): p. e0192227.
52. Mansfield, A.S., et al., *Heterogeneity of Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Multifocal Lung Cancer*. *Clin Cancer Res*, 2016. **22**(9): p. 2177-82.
53. Madore, J., et al., *PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials*. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015. **28**(3): p. 245-53.
54. Peng, W., et al., *PD-1 blockade enhances T-cell migration to tumors by elevating IFN-gamma inducible chemokines*. *Cancer Res*, 2012. **72**(20): p. 5209-18.
55. Karachaliou, N., et al., *Interferon gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients*. *Ther Adv Med Oncol*, 2018. **10**: p. 1758834017749748.
56. Zaretsky, J.M., et al., *Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma*. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(9): p. 819-829.
57. Cibulskis, K., et al., *Sensitive detection of somatic point mutations in impure and heterogeneous cancer samples*. *Nat Biotechnol*, 2013. **31**(3): p. 213-9.
58. Le, D.T., et al., *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(26): p. 2509-2520.
59. Agrawal, S., et al., *Evaluation of Immunogenicity of Nivolumab Monotherapy and Its Clinical Relevance in Patients With Metastatic Solid Tumors*. *J Clin Pharmacol*, 2017. **57**(3): p. 394-400.
60. Postow, M.A., R. Sidlow, and M.D. Hellmann, *Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(2): p. 158-168.

61. Abdel-Rahman, O., *Toxicity patterns associated with chemotherapy/immune checkpoint inhibitor combinations: a meta-analysis*. Immunotherapy, 2019. **11**(6): p. 543-554.
62. Zhang, R., et al., *A large scale meta analysis identifies common adverse events with checkpoint inhibitors vs chemotherapy in melanoma patients*. Int Immunopharmacol, 2019. **74**: p. 105691.
63. Schirrmacher, V., *From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review)*. International journal of oncology, 2019. **54**(2): p. 407-419.
64. 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.
65. Vennepureddy, A., et al., *Novel Drugs and Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Melanoma*. J Clin Med Res, 2016. **8**(2): p. 63-75.
66. Lacouture, M.E., et al., *Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events*. J Am Acad Dermatol, 2014. **71**(1): p. 161-9.
67. Weber, J.S., K.C. Kahler, and A. Hauschild, *Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab*. J Clin Oncol, 2012. **30**(21): p. 2691-7.
68. Zimmer, L., et al., *Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy*. Eur J Cancer, 2016. **60**: p. 210-25.
69. Hofmann, L., et al., *Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy*. Eur J Cancer, 2016. **60**: p. 190-209.
70. 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.
71. Xu, C., et al., *Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis*. Bmj, 2018. **363**: p. k4226.
72. Valecha, G.K., et al., *Anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer: the era of immunotherapy*. Expert Rev Anticancer Ther, 2017. **17**(1): p. 47-59.
73. Sahni, S., G. Valecha, and A. Sahni, *Role of Anti-PD-1 Antibodies in Advanced Melanoma: The Era of Immunotherapy*. Cureus, 2018. **10**(12): p. e3700.
74. Wolchok, J.D., et al., *Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma*. N Engl J Med, 2013. **369**(2): p. 122-33.
75. Ji, H.H., et al., *Adverse Event Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies Alone or in Combination: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS*. Clin Drug Investig, 2019. **39**(3): p. 319-330.
76. Chang, C.Y., et al., *Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Patients With Advanced Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(3): p. e201611.
77. Tumeh, P.C., et al., *PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance*. Nature, 2014. **515**(7528): p. 568-71.
78. Tumeh, P.C., et al., *Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC*. Cancer Immunol Res, 2017. **5**(5): p. 417-424.

79. Ribas, A., et al., *Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma*. *Jama*, 2016. **315**(15): p. 1600-9.
80. Pauken, K.E., et al., *Adverse Events Following Cancer Immunotherapy: Obstacles and Opportunities*. *Trends Immunol*, 2019. **40**(6): p. 511-523.
81. Yoest, J.M., *Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review*. *ImmunoTargets and therapy*, 2017. **6**: p. 73-82.
82. Young, A., Z. Quandt, and J.A. Bluestone, *The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy*. *Cancer Immunol Res*, 2018. **6**(12): p. 1445-1452.
83. Havel, J.J., D. Chowell, and T.A. Chan, *The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy*. *Nat Rev Cancer*, 2019. **19**(3): p. 133-150.
84. Remon, J., et al., *Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: focusing on non-small cell lung cancer patients*. *Journal of thoracic disease*, 2018. **10**(Suppl 13): p. S1516-S1533.
85. Weber, J.S., et al., *Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(4): p. 375-84.
86. Kanjanapan, Y., et al., *Delayed immune-related adverse events in assessment for dose-limiting toxicity in early phase immunotherapy trials*. *Eur J Cancer*, 2019. **107**: p. 1-7.
87. Parakh, S., J. Cebon, and O. Klein, *Delayed Autoimmune Toxicity Occurring Several Months After Cessation of Anti-PD-1 Therapy*. *Oncologist*, 2018. **23**(7): p. 849-851.
88. Bray, F., et al., *Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(8): p. 790-801.
89. van Holstein, Y., et al., *Efficacy and Adverse Events of Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors in Older Patients with Cancer*. *Drugs & aging*, 2019. **36**(10): p. 927-938.
90. Ferrara, R., et al., *Immunosenescence and immunecheckpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients: Does age really matter?* *Cancer Treat Rev*, 2017. **60**: p. 60-68.
91. Daste, A., et al., *Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review*. *Eur J Cancer*, 2017. **82**: p. 155-166.
92. Singh, H., et al., *FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(15\_suppl): p. 10010-10010.
93. Orloff, M., *Melanoma Immunotherapy in the Elderly*. *Curr Oncol Rep*, 2018. **20**(2): p. 20.
94. Grossi, F., et al., *Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme*. *Eur J Cancer*, 2018. **100**: p. 126-134.
95. Sabatier, R., et al., *Nivolumab in routine practice for older patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer*. *J Geriatr Oncol*, 2018. **9**(5): p. 494-500.

96. Vitale, M.G., et al., *Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy*. PLoS One, 2018. **13**(7): p. e0199642.
97. Betof, A.S., et al., *Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy for Patients with Melanoma*. Oncologist, 2017. **22**(8): p. 963-971.
98. Nosaki, K., et al., *Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies*. Lung Cancer, 2019. **135**: p. 188-195.
99. Spigel, D.R., et al., *Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153)*. J Thorac Oncol, 2019. **14**(9): p. 1628-1639.
100. Costa, R., et al., *Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. Oncotarget, 2017. **8**(5): p. 8910-8920.
101. Cybulska-Stopa, B., et al., *Immune checkpoint inhibitors therapy in older patients ( $\geq 70$  years) with metastatic melanoma: a multicentre study*. Postepy Dermatol Alergol, 2019. **36**(5): p. 566-571.
102. Freeman, M. and J. Weber, *Subset analysis of the safety and efficacy of nivolumab in elderly patients with metastatic melanoma*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2015. **3**(Suppl 2): p. P133.
103. Helissey, C., C. Vicier, and S. Champiat, *The development of immunotherapy in older adults: New treatments, new toxicities?* J Geriatr Oncol, 2016. **7**(5): p. 325-33.
104. Samani, A., et al., *Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2020. **8**(2): p. e000871.
105. Baldini, C., et al., *Impact of aging on immune-related adverse events generated by anti-programmed death (ligand)PD-(L)1 therapies*. European Journal of Cancer, 2020. **129**: p. 71-79.
106. Özdemir, B.C., G. Coukos, and A.D. Wagner, *Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and the impact of sex-what we know and what we need to learn*. Ann Oncol, 2018. **29**(4): p. 1067.
107. 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.
108. Huang, X., et al., *Age-Associated Changes in Adverse Events Arising From Anti-PD-(L)1 Therapy*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 619385.
109. Spigel, D., et al., *P3.02c-026 Is Nivolumab Safe and Effective in Elderly and PS2 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153*. Journal of Thoracic Oncology, 2017. **12**: p. S1287-S1288.
110. Maleki Vareki, S., C. Garrigós, and I. Duran, *Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2017. **116**: p. 116-124.
111. Shen, H., et al., *Predictive biomarkers for immune checkpoint blockade and opportunities for combination therapies*. Genes & Diseases, 2019. **6**(3): p. 232-246.

112. Taube, J.M., et al., *Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(19): p. 5064-74.
113. 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.
114. Larkin, J., F.S. Hodi, and J.D. Wolchok, *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma*. N Engl J Med, 2015. **373**(13): p. 1270-1.
115. Robert, C., et al., *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*. N Engl J Med, 2015. **372**(4): p. 320-30.
116. Passiglia, F., et al., *PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis*. Oncotarget, 2016. **7**: p. 19738 - 19747.
117. Postow, M.A., et al., *Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma*. N Engl J Med, 2015. **372**(21): p. 2006-17.
118. Carbone, D.P., et al., *First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2017. **376**(25): p. 2415-2426.
119. Wang, D., et al., *Immune-Related Adverse Events Predict the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis*. Frontiers in oncology, 2021. **11**: p. 631949-631949.
120. Ricciuti, B., et al., *Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis*. J Cancer Res Clin Oncol, 2019. **145**(2): p. 479-485.
121. Indini, A., et al., *Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2019. **145**(2): p. 511-521.
122. Rogado, J., et al., *Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients*. Eur J Cancer, 2019. **109**: p. 21-27.
123. Kawai, T., et al., *Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of pembrolizumab in urothelial cancer patients*. Eur J Cancer, 2019. **116**: p. 114-115.
124. Cortellini, A., et al., *Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients*. Clin Lung Cancer, 2019. **20**(4): p. 237-247.e1.
125. Ouwerkerk, W., et al., *Biomarkers, measured during therapy, for response of melanoma patients to immune checkpoint inhibitors: a systematic review*. Melanoma Res, 2019. **29**(5): p. 453-464.
126. Kondo, T., et al., *Predicting marker for early progression in unresectable melanoma treated with nivolumab*. Int J Clin Oncol, 2018.
127. Xu, H., et al., *The association between immune-related adverse events and the prognosis of solid cancer patients treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis*. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2020. **12**: p. 1758835920980546.
128. Weber, J.S., et al., *Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma*. J Clin Oncol, 2017. **35**(7): p. 785-792.
129. Grangeon, M., et al., *Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer*. Clin Lung Cancer, 2019. **20**(3): p. 201-207.

130. Eggermont, A.M.M., et al., *Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*. JAMA oncology, 2020. **6**(4): p. 519-527.
131. Riudavets, M., et al., *Immune-Related Adverse Events and Corticosteroid Use for Cancer-Related Symptoms Are Associated With Efficacy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Receiving Anti-PD-(L)1 Blockade Agents*. Frontiers in oncology, 2020. **10**: p. 1677-1677.
132. 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.
133. Bouhlel, L., et al., *Occurrence and number of immune-related adverse events are independently associated with survival in advanced non-small-cell lung cancer treated by nivolumab*. Bull Cancer, 2020. **107**(9): p. 946-958.
134. Jessurun, C.A.C., et al., *Biomarkers for Response of Melanoma Patients to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review*. Front Oncol, 2017. **7**: p. 233.
135. Van Allen, E.M., et al., *Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma*. Science, 2015. **350**(6257): p. 207-211.
136. Turajlic, S., et al., *Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis*. Lancet Oncol, 2017. **18**(8): p. 1009-1021.
137. Liu, D., et al., *Integrative molecular and clinical modeling of clinical outcomes to PD1 blockade in patients with metastatic melanoma*. Nat Med, 2019. **25**(12): p. 1916-1927.
138. Miao, D., et al., *Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade in microsatellite-stable solid tumors*. Nat Genet, 2018. **50**(9): p. 1271-1281.
139. Adam, T., et al., *The Multiple Potential Biomarkers for Predicting Immunotherapy Response-Finding the Needle in the Haystack*. Cancers (Basel), 2021. **13**(2).
140. Elias, R., et al., *Immune Checkpoint Inhibitors in Older Adults*. Curr Oncol Rep, 2016. **18**(8): p. 47.
141. Elias, R., et al., *Immunotherapy comes of age: Immune aging & checkpoint inhibitors*. J Geriatr Oncol, 2017. **8**(3): p. 229-235.
142. Nishijima, T.F., et al., *Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis*. Cancer Treat Rev, 2016. **45**: p. 30-7.
143. Lee, C.K., et al., *Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2018. **4**(2): p. 210-216.
144. Haanen, J., et al., *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29**(Supplement\_4): p. iv264-iv266.
145. Champiat, S., et al., *Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper*. Ann Oncol, 2016. **27**(4): p. 559-74.

146. Blansfield, J.A., et al., *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer*. *J Immunother*, 2005. **28**(6): p. 593-8.
147. Cappelli, L.C., et al., *Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen*. *Semin Arthritis Rheum*, 2018. **48**(3): p. 553-557.
148. McDermott, D.F., et al., *Quality-adjusted survival of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone among treatment-naive patients with advanced melanoma: a quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis*. *Qual Life Res*, 2019. **28**(1): p. 109-119.
149. McDermott, D.F. and M.B. Atkins, *PD-1 as a potential target in cancer therapy*. *Cancer Medicine*, 2013. **2**(5): p. 662-673.
150. La-Beck, N.M., et al., *Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy*. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2015. **35**(10): p. 963-976.
151. Reck, M., et al., *Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA*. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**: p. 9501-9501.
152. Kato, K., et al., *Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(11): p. 1506-1517.
153. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(14): p. 1277-1290.
154. Cramer-van der Welle, C.M., et al., *Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands*. *Scientific reports*, 2021. **11**(1): p. 6306-6306.
155. Garon, E.B., et al., *Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019. **37**(28): p. 2518-2527.
156. Hamid, O., et al., *Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(4): p. 582-588.
157. Pall, G., *Neoadjuvant immunotherapy in nonsmall cell lung cancer*. *Curr Opin Oncol*, 2021. **33**(1): p. 59-63.
158. Lee, A.Y. and M.S. Brady, *Neoadjuvant immunotherapy for melanoma*. *J Surg Oncol*, 2021. **123**(3): p. 782-788.
159. O'Donnell, J.S., et al., *The Promise of Neoadjuvant Immunotherapy and Surgery for Cancer Treatment*. *Clin Cancer Res*, 2019. **25**(19): p. 5743-5751.
160. Alrabadi, N.N., et al., *Systematic review and meta-analysis efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma patients with anti-PD-1 progression: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Transl Oncol*, 2021. **23**(9): p. 1885-1904.
161. Bai, R.-L., et al., *A brand new era of cancer immunotherapy: breakthroughs and challenges*. *Chinese medical journal*, 2021. **134**(11): p. 1267-1275.



162. Rizzo, A., et al., *Cancer Immunotherapy: Current and Future Perspectives on a Therapeutic Revolution*. Journal of clinical medicine, 2021. **10**(22): p. 5246.
163. De Luca, R., et al., *Nivolumab in metastatic melanoma: good efficacy and tolerability in elderly patients*. Current oncology (Toronto, Ont.), 2020. **27**(2): p. e75-e80.
164. Chanal, J., et al., *Pembrolizumab for Unresectable or Metastatic Melanoma in Patients Older than 85 Years of Age*. Dermatology, 2019: p. 1-6.
165. Zhang, L., et al., *Comparison of Immune Checkpoint Inhibitors between Older and Younger Patients with Advanced or Metastatic Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Biomed Res Int, 2019. **2019**: p. 9853701.
166. Hong, H., et al., *Aging, Cancer and Immunity*. J Cancer, 2019. **10**(13): p. 3021-3027.
167. Herin, H., et al., *Immunotherapy phase I trials in patients Older than 70 years with advanced solid tumours*. Eur J Cancer, 2018. **95**: p. 68-74.
168. Cui, P., et al., *Comparative effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab in patients with recurrent or advanced NSCLC*. Scientific reports, 2020. **10**(1): p. 13160-13160.
169. Ribas, A. and J.D. Wolchok, *Cancer immunotherapy using checkpoint blockade*. Science (New York, N.Y.), 2018. **359**(6382): p. 1350-1355.
170. Wang, P.-F., et al., *Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis*. Frontiers in pharmacology, 2017. **8**: p. 730-730.
171. Hodi, F.S., et al., *Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(11): p. 1480-1492.
172. Alkharabsheh, O., et al., *An overview of the toxicities of checkpoint inhibitors in older patients with cancer*. J Geriatr Oncol, 2018. **9**(5): p. 451-458.
173. Hodi, F.S., et al., *Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab*. J Clin Oncol, 2016. **34**(13): p. 1510-7.
174. Lisberg, A., et al., *Treatment-Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center*. Cancer Immunol Res, 2018. **6**(3): p. 288-294.
175. Felip, E., et al., *CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations*. European Journal of Cancer, 2020. **127**: p. 160-172.
176. Yan, X., et al., *Impact of Age on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy for Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 1671.
177. Ready, N., et al., *First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers*. J Clin Oncol, 2019. **37**(12): p. 992-1000.
178. Benitez, J.C., J. Remon, and B. Besse, *CheckMate 153 study: are age and performance status relevant for immune checkpoint inhibitor efficacy? Translational lung cancer research*, 2019. **8**(Suppl 4): p. S464-S467.



179. Bhandari, S., et al., *Management of immunotherapy toxicities in older adults*. *Semin Oncol*, 2018. **45**(4): p. 226-231.
180. Sakakida, T., et al., *Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in elderly and frail patients with advanced malignancies*. *Oncol Lett*, 2020. **20**(4): p. 14.
181. Pillai, R.N., et al., *Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature*. *Cancer*, 2018. **124**(2): p. 271-277.
182. Gomes, F., et al., *A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients - the ELDERS study*. *ESMO Open*, 2021. **6**(1): p. 100042.
183. Shah, K.P., et al., *Demographic Factors Associated with Toxicity in Patients Treated with Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy*. *Cancer Immunol Res*, 2020. **8**(7): p. 851-855.
184. Arbour, K.C., et al., *Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(28): p. 2872-2878.
185. Pan, E.Y., M.Y. Merl, and K. Lin, *The impact of corticosteroid use during anti-PD1 treatment*. *J Oncol Pharm Pract*, 2020. **26**(4): p. 814-822.
186. Faje, A.T., et al., *High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma*. *Cancer*, 2018. **124**(18): p. 3706-3714.
187. Kostine, M., et al., *Baseline co-medications may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse events*. *European Journal of Cancer*, 2021. **157**: p. 474-484.
188. Puzanov, I., et al., *Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group*. *J Immunother Cancer*, 2017. **5**(1): p. 95.
189. Johnson, D.B., *Toxicities and outcomes: Do steroids matter?* *Cancer*, 2018. **124**(18): p. 3638-3640.
190. Garant, A., et al., *Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. **120**: p. 86-92.
191. Johns, A.C., et al., *Checkpoint inhibitor immunotherapy toxicity and overall survival among older adults with advanced cancer*. *J Geriatr Oncol*, 2021. **12**(5): p. 813-819.
192. Ricciuti, B., et al., *Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(22): p. 1927-1934.
193. Lichtenstein, M.R.L., et al., *Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019. **14**(3): p. 547-552.
194. Wargo, J.A., et al., *Immune Effects of Chemotherapy, Radiation, and Targeted Therapy and Opportunities for Combination With Immunotherapy*. *Seminars in oncology*, 2015. **42**(4): p. 601-616.
195. Miyake, M., et al., *Response to Pembrolizumab After Dose-Reduced Cisplatin Plus Gemcitabine Chemotherapy Is Inferior to That After Carboplatin Plus Gemcitabine Chemotherapy in Cisplatin-Unfit Patients With Advanced Urothelial Carcinoma*. *Clin Genitourin Cancer*, 2021.

196. Shaverdian, N., et al., *Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(7): p. 895-903.
197. Giobbie-Hurder, A., R.D. Gelber, and M.M. Regan, *Challenges of guarantee-time bias*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2963-9.
198. Toi, Y., et al., *Profiling Preexisting Antibodies in Patients Treated With Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*. *JAMA Oncol*, 2019. **5**(3): p. 376-383.
199. Hsiehchen, D., et al., *Association between immune-related adverse event timing and treatment outcomes*. *Oncoimmunology*, 2022. **11**(1): p. 2017162.
200. Verger, E., M. Salameró, and C. Conill, *Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?* *Eur J Cancer*, 1992. **28a**(8-9): p. 1328-30.
201. Gwede, C.K., et al., *Assessment of toxicity in cooperative oncology clinical trials: the long and short of it*. *J Oncol Manag*, 2002. **11**(2): p. 15-21.
202. Quan, H., et al., *Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries*. *Am J Epidemiol*, 2011. **173**(6): p. 676-82.
203. Bagley, S., et al., *P3.02c-028 Outcomes of Nivolumab in Elderly Patients (pts) with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Topic: IT*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017. **12**(1, Supplement): p. S1289.
204. Vik, S.A., C.J. Maxwell, and D.B. Hogan, *Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors*. *Ann Pharmacother*, 2004. **38**(2): p. 303-12.
205. Mannucci, P.M. and A. Nobili, *Multimorbidity and polypharmacy in the elderly: lessons from REPOSI*. *Intern Emerg Med*, 2014. **9**(7): p. 723-34.
206. Kenis, C., et al., *Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(1): p. 19-26.
207. Ishii, R., et al., *Use of the Geriatric-8 screening tool to predict prognosis and complications in older adults with head and neck cancer: A prospective, observational study*. *J Geriatr Oncol*, 2021. **12**(7): p. 1039-1043.
208. Nobili, A., S. Garattini, and P.M. Mannucci, *Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium*. *Journal of comorbidity*, 2011. **1**: p. 28-44.
209. Maher, R.L., J. Hanlon, and E.R. Hajjar, *Clinical consequences of polypharmacy in elderly*. *Expert opinion on drug safety*, 2014. **13**(1): p. 57-65.
210. Lindblad, C.I., et al., *Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults*. *Clin Ther*, 2006. **28**(8): p. 1133-1143.
211. Jyrkkä, J., et al., *Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population*. *Drugs Aging*, 2009. **26**(12): p. 1039-48.
212. Fruh, S.M., *Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management*. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2017. **29**(S1): p. S3-s14.
213. Cortellini, A., et al., *Another side of the association between body mass index (BMI) and clinical outcomes of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-1)/ Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitors: A multicentre analysis of immune-related adverse events*. *Eur J Cancer*, 2020. **128**: p. 17-26.

214. Leiter, A., et al., *Metabolic disease and adverse events from immune checkpoint inhibitors*. Eur J Endocrinol, 2021. **184**(6): p. 857-865.
215. Johnson, D.B., et al., *Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2022. **19**(4): p. 254-267.
216. McQuade, J.L., et al., *Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis*. The Lancet. Oncology, 2018. **19**(3): p. 310-322.
217. Naik, G.S., et al., *Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition*. J Immunother Cancer, 2019. **7**(1): p. 89.
218. Boi, S.K., et al., *Obesity diminishes response to PD-1-based immunotherapies in renal cancer*. J Immunother Cancer, 2020. **8**(2).
219. Kelly, C., et al., *Are differences in travel time or distance to healthcare for adults in global north countries associated with an impact on health outcomes? A systematic review*. BMJ Open, 2016. **6**(11): p. e013059.
220. Ambroggi, M., et al., *Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature*. Oncologist, 2015. **20**(12): p. 1378-85.
221. Snyder, B.M., et al., *Greater distance to an academic medical center is associated with poorer melanoma prognostic factors: The University of Colorado Experience*. Dermatol Online J, 2017. **23**(11).
222. Stützenberg, K.B., et al., *Distance to diagnosing provider as a measure of access for patients with melanoma*. Arch Dermatol, 2007. **143**(8): p. 991-8.
223. *Distance to specialist services and relationship to Breslow thickness at presentation of patients with malignant melanoma*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2011. **64**(2, Supplement 1): p. AB118.
224. de Glas, N.A., et al., *Toxicity, Response and Survival in Older Patients with Metastatic Melanoma Treated with Checkpoint Inhibitors*. Cancers (Basel), 2021. **13**(11).
225. Nebhan, C.A., et al., *Clinical Outcomes and Toxic Effects of Single-Agent Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients Aged 80 Years or Older With Cancer: A Multicenter International Cohort Study*. JAMA Oncol, 2021. **7**(12): p. 1856-1861.
226. Ksienski, D., et al., *Immune related adverse events and treatment discontinuation in patients older and younger than 75 years with advanced melanoma receiving nivolumab or pembrolizumab*. J Geriatr Oncol, 2022. **13**(2): p. 220-227.
227. Paderi, A., et al., *Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Elderly Patients: An Observational Study*. Curr Oncol, 2021. **28**(5): p. 3259-3267.
228. Balaji, A., et al., *Immune-Related Adverse Events Requiring Hospitalization: Spectrum of Toxicity, Treatment, and Outcomes*. J Oncol Pract, 2019. **15**(9): p. e825-e834.
229. Spain, L., S. Diem, and J. Larkin, *Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors*. Cancer Treat Rev, 2016. **44**: p. 51-60.
230. Naidoo, J., et al., *Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies*. Ann Oncol, 2015. **26**(12): p. 2375-91.

## 8 APPENDIX

### 8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs.....	24
Tabelle 2: IrAEs Grad I-IV in den Altersgruppen $\leq$ 70 Jahre.....	28
Tabelle 3: Mittelwert und Median in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre.....	29
Tabelle 4: IrAEs in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre.....	29
Tabelle 5: Glukokortikoide in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre.....	30
Tabelle 6: Organsystembezogene unerwünschte Ereignisse in den Altersgruppen $\leq$ 70 Jahre .....	31
Tabelle 7: Komedikation und Komorbidität in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre .....	33
Tabelle 8: IrAEs und Glukokortikoide unter Komedikation und Komorbidität .....	34
Tabelle 9: IrAEs und Glukokortikoide unter Komedikation inkl. Komorbidität .....	35
Tabelle 10: Interventionsbedarf und Therapieabbruch unter Komedikation inkl. Komorbidität .....	35
Tabelle 11: Zweitlinientherapie in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre.....	35
Tabelle 12: IrAEs und Glukokortikoide in der Zweitlinientherapie.....	36
Tabelle 13: IrAEs und Glukokortikoide je Performance-Status (ECOG) .....	37
Tabelle 14: BMI in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre, IrAEs und GC .....	38
Tabelle 15: Interventionsbedarf und Therapieabbruch in den Altersgruppen $\leq$ 70 Jahre .....	40
Tabelle 16: Interventionsbedarf bei Patienten $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre.....	41
Tabelle 17: Therapieabbruch bei Patienten $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre.....	42
Tabelle 18: Abbruch der Immuntherapie innerhalb der Patientengruppe mit Interventionsbedarf bei irAEs in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre.....	42
Tabelle 19: Therapieabbruch bei Multimorbidität inkl. Polypharmazie in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre .....	43
Tabelle 20: Interventionsbedarf bei Multimorbidität inkl. Polypharmazie in den Altersgruppen $\leq$ 65, 65-75, $\geq$ 75 Jahre .....	44
Tabelle 21: DCR in den Altersgruppen $\leq$ 70 Jahre und bei Patienten mit irAEs.....	44
Tabelle 22: DCR bei Patienten mit irAEs Grad III/IV oder Glukokortikoide-Gabe.....	45

Tabelle 23: Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse .....	46
Tabelle 24: TRAEs und irAEs in den Altersgruppen $\leq 65$ , 65-75, $\geq 75$ Jahre.....	47
Tabelle 25: Interventionsbedarf, Therapieabbruch und GC aufgrund von TRAEs in den Altersgruppen $\leq 65$ , 65-75, $\geq 75$ Jahre .....	47
Tabelle 26: DCR bei Patienten mit TRAEs in den Altersgruppen $\leq 65$ , 65-75, $\geq 75$ Jahre .....	48

## 8.2 Abbildungsverzeichnis



Abbildung 1: Das dieser Arbeit zugrundeliegende Patientenkollektiv .....	21
Abbildung 2: Populationspyramide zur Altersverteilung in den Altersgruppen $</\geq 70$ Jahre .....	27
Abbildung 3: Populationspyramide zur Altersverteilung bei Patienten mit/ohne irAEs.	27
Abbildung 4: Vergleich des Durchschnittsalters bei Patienten $</>70$ Jahre sowie im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne irAEs .....	28
Abbildung 5: Extrapolierte Darstellung; Anteil von irAEs je Altersklasse.....	30
Abbildung 6: Organsystembezogene unerwünschte Ereignisse nach CTCAE 4.0 .....	32
Abbildung 7: Unerwünschte Ereignisse n/% .....	32
Abbildung 8: Entfernung (km), Alter (Jahre) und das Auftreten von irAEs .....	39
Abbildung 9: Zeitpunkt des Erstauftretens von unerwünschten Ereignissen (AEs).....	40

### 8.3 Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event, unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APZ	Antigenpräsentierende Zelle
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
BTLA	B- and T-Lymphocyte Attenuator
CAR-T-Zell-Therapie	Chimeric Antigen Receptor T-Cell-Therapy
CK	Creatin-Kinase
CMV	Cytomegalovirus
CR	Complete Response, komplette Remission
CSF-1R-Inhibitor	Koloniestimulierender Faktor-1 Rezeptor
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DC	Disease Control, Krankheitskontrolle
DCR	Krankheitskontrollrate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	US Food and Drug Administration
GC	Glukokortikoide und andere Immunsuppressiva
HR	Hazard Ratio
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFNG	Interferon-Gen
IL	Interleukin
INF- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IrAEs	Unerwünschte immunvermittelte Ereignisse

IRFs	Interferon-Regulationsfaktoren
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
KLRG1	Killer Cell Lectin-like Receptor Subfamily G Member 1
LAG3	Lymphocyte Activation Gene 3 Protein
LCMV	Lymphozytäres Choriomeningitis Virus
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MHC	Major Histocompatibility Complex
MM	Malignes Melanom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NSCLC	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
ORR	Objective Response Rate, Objektive Ansprechrate
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
PD	Progressive Disease, Krankheitsprogress
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1/2	Programmed Cell Death Ligand 1/2
PFS	Progression Free Survival, progressionsfreies Überleben
PR	Partial Response, partielle Remission
PS	Performance Status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RGMb	Repulsive Guidance Molecule B
SD	Stable Disease, stabile Erkrankung
STAT1	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription 1
TIGIT	T-Cell Immunoreceptor with Ig and ITIM Domains
TIM3	T-Cell Immunoglobulin Domain and Mucin Domain 3
TRAEs	Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse
TZR	T-Zell-Rezeptor
UICC	Union internationale contre le cancer
VISTA	V-Domain Ig Suppressor of T-Cell Activation

## 8.4 Anhang

 <p>Julius-Maximilians- <b>UNIVERSITÄT WÜRZBURG</b></p>	<p>Ethik-Kommission der Universität Würzburg</p>	
<p><u>Ethik-Kommission • Josef-Schneider-Str.4, C15 • 97080 Würzburg</u> Prof. Dr. Bastian Schilling Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg</p>	<p><b>Ethik-Kommission</b> Josef-Schneider-Str. 4, C15 97080 Würzburg Vorsitzender: Prof. Dr. R. Jahns Geschäftsführerin (kommissarisch): Claudia Michel Uli Baege Sekretariat: S. Schmidt, A. Meister, A. Metzger, L. Herderich Telefon 0049 (0)931 31 48315 Telefax 0049 (0)931 31 87520 ethikkommission@uni-wuerzburg.de www.ethik-kommission.medizin.uni-wuerzburg.de Würzburg, 15.02.2023/am</p>	
<p>bei Schriftwechsel bitte angeben: <b>20221004 01</b></p>		
<p>Retrospektive Datenauswertung</p>		
<p>Projekt: Untersuchung zur Häufigkeit von Immunvermittelten Ereignissen unter Immuntherapie</p>		
<p>Sehr geehrter Herr Prof. Schilling,</p>		
<p>zu Ihrer Anfrage vom 04.10.2022 zur retrospektiven Auswertung von Patienten- oder Untersuchungsdaten und deren Verwendung in Promotionsarbeiten oder in Publikationen nimmt die Ethik-Kommission wie folgt Stellung:</p>		
<p>Grundsätzlich gilt bei einer Auswertung von bereits vorhandenen, klinikinternen Routinedaten bzw. Daten von individuellen Heilversuchen, dass keine Beratung durch die oder eine Antragstellung bei der Ethik-Kommission nach geltendem Recht erforderlich ist.</p>		
<p>Auf der Grundlage der vorliegenden Informationen bestehen keine grundsätzlichen ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Auswertung der angeführten Daten für den Zeitraum 01.02.2015 bis 28.02.2019.</p>		
<p>Beachten Sie bitte, dass Ergebnisse dieser Auswertung ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht/publiziert werden dürfen.</p>		
<p>Es obliegt dem verantwortlichen Untersucher dafür Sorge zu tragen, dass Auswertung und Publikation mit dem Einverständnis der Klinik-/Institutsleitung unter Beachtung der Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erfolgen, dass lediglich Daten in die Auswertung einfließen, die unter Beachtung einschlägiger rechtlicher Vorgaben, als auch berufsethischer Aspekte generiert wurden und geltende Datenschutzbestimmungen eingehalten werden. Zusätzlich verweisen wir auf die einschlägigen Vorgaben zum Umgang mit Patientendaten am UKW.</p>		
<p>Mit freundlichen Grüßen</p>	<p>Ausgefertigt im Auftrag</p>	
<p>Prof. Dr. med. Roland Jahns Vorsitzender der Ethik-Kommission</p>	<p>Claudia Michel Geschäftsstelle der Ethik-Kommission</p>	
<p><u>Vorgelegte Unterlagen:</u> 20221004 01 20221004 Kurzantrag.pdf</p>		



## 8.5 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Bastian Schilling, Frau PD Dr. med. Barbara Deschler-Baier und Frau Dr. med. Anja Gesierich danke ich für alle Unterstützung und wissenschaftliche Hilfestellung, für den wertvollen Austausch und ihre stets freundliche Verfügbarkeit.

Des Weiteren danke ich der Leitung der Würzburger Hautklinik, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Goebeler, und dem Leiter der Pneumologie in der medizinischen Klinik I, PD Dr. med. Theo Pelzer, dass ich die Patientendaten an ihren Kliniken erheben durfte. An dieser Stelle sei auch Herrn Markus Knott, 2019 Stellvertretender Leiter des Tumorregisters der Universitätsklinik Würzburg am CCC Mainfranken, gedankt.

Von Herzen gilt mein Dank auch meiner Familie: für alle Geduld und Liebe.