

Aus der Klinik für Urologie und Urochirurgie  
der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. M.S. Michel)

Immuntherapien in der Uroonkologie: Ansprechen und prädiktive Marker  
in einer bizenrischen *real-world* Analyse von Patienten mit Urothel- und  
Nierenzellkarzinom.

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Ralph Burger

aus  
Heidelberg  
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: apl. Prof. Dr. med. Jost von Hardenberg

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
1.1 Immuntherapien in der Onkologie.....	3
1.2 Metastasiertes Nierenzellkarzinom.....	5
1.2.1 Epidemiologie .....	5
1.2.2 Prognose .....	6
1.2.3 Therapie .....	6
1.2.4 Rolle der Immuntherapie .....	7
1.3 Metastasiertes Urothelkarzinom .....	8
1.3.1 Epidemiologie .....	8
1.3.2 Prognose .....	8
1.3.3 Therapie .....	9
1.3.4 Rolle der Immuntherapie .....	10
1.4 Ziele der Arbeit .....	12
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>13</b>
2.1 Systematische Literaturrecherche zur Identifikation potenziell klinisch und laborchemisch prädiktiver Parameter von ICI-Therapien bei NCC und UCA .....	13
2.2 Kombiniert retrospektive und prospektive Datenerhebung der bizenrischen <i>real-world</i> Kohorte von Patienten mit NCC und UCA unter ICI .....	15
2.2.1 Einschlusskriterien und Datenerhebung .....	15

2.2.2 Onkologisches Ansprechen.....	17
2.3 Uni- und multivariable Analyse prädiktiver Parameter.....	17
2.4. Identifikation der Zulassungsstudien mit längerem Follow-up .....	18
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>19</b>
3.1 Systematische Literaturrecherche .....	19
3.2 Literaturrecherche zu Zulassungsstudien mit längerem Follow-up .....	26
3.3 Analyse der bizentrischen <i>real-world</i> Kohorte .....	27
3.3.1 Patient*innencharakteristika im Vergleich zu den Zulassungsstudien .....	27
3.3.2 Nebenwirkungen mit Therapieunterbrechung im Vergleich zu den Zulassungsstudien.....	29
3.3.3 Onkologisches Ansprechen im Vergleich zu den Zulassungsstudien .....	30
3.4 Uni- und multivariable Analyse prädiktiver Parameter.....	36
3.4.1 Univariable Analyse .....	36
3.4.2 Multivariable Analyse.....	37
<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>41</b>
4.1 Diskussion der Methoden .....	41
4.2 Diskussion der Ergebnisse .....	43
4.2.1 Zulassungsstudien vs. <i>real-world</i> Populationen .....	43
4.2.2 Leitlinien für Register-basierte Studien (EMA) .....	46
4.2.3 Nebenwirkungsspektrum und Therapieunterbrechung .....	47
4.2.4 Klinisch prädiktive Parameter .....	49
4.2.5 Vergleich mit Immuntherapien in der Dermatologie .....	52

4.2.6 Patient*innenentscheidung bei nicht-kurativer Therapie .....	55
5 ZUSAMMENFASSUNG .....	58
6 LITERATURVERZEICHNIS .....	59
7 EIGENE PUBLIKATION .....	71
8 LEBENSLAUF .....	72
9 DANKSAGUNG .....	73

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALC .....	absolute Lymphozytenzahl ( <i>absolute lymphocyte count</i> )
ANC .....	absolute Neutrophilenzahl ( <i>absolute neutrophil count</i> )
AP .....	alkalische Phosphatase
BMI .....	Body-Mass-Index
CI/KI .....	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
CR .....	vollständiges Ansprechen ( <i>complete response</i> )
CRP .....	C-reaktives Protein
CT .....	Computertomographie
CTLA-4 .....	<i>cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4</i>
ECOG .....	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA .....	<i>European Medicines Agency</i>
FDA .....	(amerikanische) <i>Food und Drug Administration</i>
G-BA .....	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPS/mGPS .....	(modifizierter) Glasgow-Prognose-Score
HR .....	<i>Hazard Ratio</i>
ICI .....	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IFN- $\alpha$ .....	Interferon-alpha
IL-2 .....	Interleukin-2
IMDC .....	<i>International Metastases Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
IQWiG .....	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE .....	immunvermittelte Nebenwirkungen
LDH .....	Laktatdehydrogenase
MLR .....	Monozyten zu Lymphozyten Verhältnis ( <i>Ratio</i> )
MRT .....	Magnet-Resonanz-Tomographie

mTOR	.....	<i>mammalian target of rapamycin</i>
MVAC	.....	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
NCC	.....	Nierenzellkarzinom
NLR	.....	Neutrophilen zu Lymphozyten Verhältnis ( <i>Ratio</i> )
NSCLC	.....	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ( <i>non-small-cell lung cancer</i> )
OR	.....	<i>Odds Ratio</i>
ORR	.....	objektive Ansprechrage ( <i>objective response rate</i> )
OS	.....	Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> )
PD	.....	fortschreitende Erkrankung ( <i>progressive disease</i> )
PD-1	.....	<i>programmed cell death 1</i>
PD-L1	.....	<i>programmed cell death-ligand 1</i>
PFS	.....	progressionsfreies Überleben
PLR	.....	Thrombozyten zu Lymphozyten Verhältnis ( <i>ratio</i> )
PR	.....	teilweises Ansprechen ( <i>partial response</i> )
PRISMA	.....	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
REC	.....	relative Eosinophilenzahl ( <i>relative eosinophil count</i> )
RLC	.....	relative Lymphozytenzahl ( <i>relative lymphocyte count</i> )
SD	.....	stabiler Befund ( <i>stable disease</i> )
SII	.....	Entzündungsindex (N x P/L)
TKI	.....	Tyrosinkinaseinhibitor
TSH	.....	Thyroidea stimulierendes Hormon
UAW	.....	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UCA	.....	Urothelkarzinom
VEGF	.....	<i>vascular endothelial growth factor</i>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1. Immuntherapien in der Onkologie

Innerhalb der letzten Jahre stellen die Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) einen der Haupterfolge der aktuellen Tumorthherapie zur Behandlung von unterschiedlichsten soliden Tumoren bis hin zu hämatologischen Krebserkrankungen dar. Zuvor basierten onkologische Therapieansätze darauf Krebszellen selbst anzugreifen und abzutöten. Diese onkologischen Behandlungen erfolgten vor allem in Form von zytotoxischer Chemotherapie sowie selektiven (Tyrosin-) Kinase-Hemmern, welche das Tumorstadium durch Blockierung von intrazellulären Signalwegen unterbinden sollte. Durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Tumorentwicklung und dessen heterogene Zusammensetzung auf zellulärer Ebene, sowie dem Bereich der Immunologie konnten ICI als neue Medikamentenklasse entwickelt werden.

Bei der Immuntherapie wird das Immunsystem, durch Hemmung immunsuppressiver Mechanismen der Tumorzellen, zur tumorgerichteten Abwehr stimuliert [1]. Im Gegensatz zur klassischen Chemotherapie unterstützen ICI das Immunsystem beim körpereigenen Angriff auf den Tumor. Die entscheidende Rolle für ein funktionierendes Immunsystem ist die Differenzierung zwischen „selbst“ (Toleranz gegenüber dem eigenen Gewebe) und „fremd“ (gegenüber pathogenem Gewebe). Wesentlich hierbei ist die komplexe Regulierung der T-Zell-Aktivierung und der Tumor vermittelten Immunsuppression durch den PD-1 (programmed cell death 1) Rezeptor und sein Ligandenassoziierter (PD-L1) Signalweg. Antikörper gegen PD-1 und PD-L1 führen zu einer effektiveren Antigen Präsentation, einer Erhöhung der Effektor-T-Zellfunktion und einer Herunterregulierung von Signalwegen, die eine Toleranz fördern [2, 3]. Durch das Gleichgewicht zwischen co-stimulierenden (z.B. CD28) und co-inhibierenden Rezeptoren (z.B. CTLA-4 oder PD-1/PD-L1) auf der Oberfläche der T-Zellen, den sogenannten Immuncheckpoints, kann eine T-Zelle aktiviert werden oder verbleibt inaktiv. Tumorzellen benutzen diese Mechanismen, um der zell-vermittelten Immunantwort zu entgehen.

Aktuell werden in der onkologischen Routine vor allem blockierende Antikörper gegen physiologisch inhibierende Immuncheckpoints eingesetzt. Durch die Blockierung von inhibitorischen Signalen wird hierbei eine Aktivierung der T-Zelle erzielt.

2011 erfolgte die erste Zulassung der Immuntherapie durch die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) für einen monoklonalen Antikörper gegen *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4* (CTLA-4) zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms. Seither hat sich die Systemtherapie in der Onkologie rasant weiterentwickelt [4]. Zahlreiche klinische Studien mit diversen Antikörpern, insbesondere zur Blockierung der PD-1/PD-L1 Achse, welche ein besseres Wirkungs- und günstigeres Nebenwirkungsspektrum als die anti-CTLA-4 Antikörper in der Monotherapie aufweisen, wurden zugelassen.

Beim metastasierten malignen Melanom konnte durch den Einsatz von Ipilimumab erstmals ein Langzeitüberleben (> 3 Jahre) bei mehr als 20 % der behandelten Patient\*innen erzielt werden. Zuvor lag die mittlere Lebenserwartung mit chemotherapeutischer Behandlung bei 9 Monaten [5]. Darauffolgend zeigten sich die anti-PD-1 Antikörper Nivolumab oder Pembrolizumab als Monotherapie wirksamer mit einem 5 Jahres-Gesamtüberleben von 35 % [6]. Die bisher besten Überlebensdaten mit einem 4-Jahres Gesamtüberleben von 53 % zeigte die duale Immuncheckpointblockade mit einer Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab. Hier traten jedoch deutlich häufiger und zum Teil auch schwerere, immunvermittelte Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie auf [7].

Abgesehen von dem malignen Melanom konnten auch beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) zunächst in der Zweitlinientherapie, nach Versagen einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie Therapieerfolge festgestellt werden. Später konnten die Erfolge der anti-PD-1 Blockierung auch in der Erstlinientherapie gezeigt werden. Durch die Kombination des anti-PD-1 Antikörpers Pembrolizumab mit Carboplatin und Pemetrexed/ Paclitaxel (Adenokarzinom/ Plattenepithelkarzinom) konnte das Gesamtüberleben (OS) gegenüber der alleinigen Chemotherapie deutlich verbessert werden. Bei Plattenepithelkarzinomen zeigte sich ein verbessertes medianes OS von 15,9 vs. 11,3 Monaten und in der Gruppe der Adenokarzinome 69,2 % vs. 49,4 % nach 12 Monaten [8]. Besonders wirksam erwies sich die alleinige Behandlung mit Pembrolizumab bei Lungenkarzinomen mit einer PD-L1 Expression von mehr als 50% der Tumorzellen. Im Vergleich zur Chemotherapie zeigten sich in der Studie Ansprechraten von 45 % vs. 28 % und führten bei besserer Verträglichkeit der Immuntherapie zu einem verbesserten medianen OS (30,5 vs. 14,2 Monate) [9].

Ebenso gestaltete sich der Einsatz der ICI in der Urologie als großer Erfolg in der Therapie des metastasierten Nieren- und Urothelkarzinoms [2; 10; 11]. Durch die Eigenschaft der Nieren- und Urothelkarzinome von T-Zellen, natürlichen Killerzellen, dendritischen Zellen und Makrophagen infiltriert zu werden, gelten diese als besonders „immunogene“ Tumoridentitäten [12; 13].

## 1.2. Metastasiertes Nierenzellkarzinom

### 1.2.1 Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NCC) ist der häufigste bösartige Nierentumor und die sechsthäufigste Tumorerkrankung bei Männern. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter bei Männern ist 68 Jahre und bei Frauen 72 Jahre. In Deutschland werden pro Jahr ca. 14.000 Neuerkrankungen sowie 5.000 Todesfälle durch das NCC erfasst. Bei einer Prävalenz von 3 % aller malignen Tumore sind NCC somit in Deutschland die dritthäufigsten malignen Tumore des Urogenitalsystems nach dem Prostata- und Urothelkarzinoms. Knapp 110.000 Menschen leben in Deutschland, die in den letzten 10 Jahren eine NCC Diagnose erhalten haben [14]. In den letzten Dekaden ist die Inzidenz stetig angestiegen. Die wichtigste Ursache für diesen Anstieg der NCC-Inzidenz ist die häufige Anwendung bildgebender Verfahren. Daher nimmt auch die Zahl der Patienten zu, bei denen eine Diagnose im Frühstadium gestellt wird. Trotz des Anstiegs der Gesamtinzidenz in den letzten drei Jahrzehnten ist die Sterblichkeitsrate des Nierenzellkarzinoms vor allem in den Industrieländern dank frühzeitiger Diagnose und Therapie rasch gesunken [15]. Trotz der Fortschritte bei der Krankheitskontrolle und Überlebensrate treten jedoch bei vielen Patienten immer noch lokal fortgeschrittene Erkrankungen und Fernmetastasen auf [16].

### 1.2.2 Prognose

Die Mortalität wird maßgeblich vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beeinflusst. Die Fünfjahresüberlebensraten sinken aber von 92 % im lokalisierten Stadium auf 65 % im nodal positiven Stadium sowie auf 12 % im (fern-)metastasierten Stadium [17]. Bereits bei Erstdiagnose liegt jedoch nicht selten ein fortgeschrittenes Stadium mit Fernmetastasen vor (bis zu 18 %) und auch wenn Nierentumore heute meist in einem frühen Stadium entdeckt werden, muss im Langzeitverlauf in 5-15 % mit einem Lokalrezidiv oder Metastasen gerechnet werden, bei hohem Risikoprofil kommt es in 35-40% zu einem Rezidiv [18]. Als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Metastasen gilt nicht nur das entsprechende Tumorstadium, sondern auch der histologische Subtyp des NCC, bei dem im metastasierten Stadium vor allem das papilläre NCC mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht [19].

### 1.2.3 Therapie

Bei der Therapie metastasierter NCC steht die medikamentöse Behandlung im Vordergrund. Liegen bereits bei Diagnosestellung Tumorabsiedlungen außerhalb der Niere vor, kann jedoch die Entfernung der betroffenen Niere (palliative Tumornephrektomie) einen lebensverlängernden Effekt haben [20]. Liegt eine oligometastasierte Erkrankung vor (< 5 Metastasen), sollte die Möglichkeit einer operativen Entfernung oder Bestrahlung überprüft werden. Lassen sich solitäre Metastasen chirurgisch entfernen oder auch durch eine Bestrahlung gut behandeln, ist dieser Weg einer medikamentösen Therapie vorzuziehen. Bei nicht behandelbaren Metastasen ist die medikamentöse Therapie indiziert. Auf Grund der Therapieresistenz gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie, zeigten die ersten Therapien in der Behandlung des metastasierten NCC mit Wirkstoffen wie Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) und Interleukin-2 (IL-2) Ansprechbaren von bis zu 25 %. Diese „unspezifische Immuntherapie“ erzielte ein progressionsfreies Überleben (PFS) von unter 6 Monaten und eine mediane Überlebenszeit von etwa einem Jahr [21; 22]. Anschließend kam die Ära der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), wie beispielsweise dem VEGF-Inhibitor („*vascular endothelial growth factor*“) und dem mTOR-Inhibitor

(„*mammalian target of rapamycin*“). Diese änderten das Erstlinien-Therapieregime des metastasierten NCC wesentlich und zeigten, je nach IMDC-Prognosegruppe (*International Metastases Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), eine Verbesserung des OS [23].

#### 1.2.4 Rolle der Immuntherapie

Durch die Einführung der ICI wurde die systemische Therapie des fortgeschrittenen metastasierten NCC revolutioniert. Eine der ersten Studien untersuchte die Wirkung von Ipilimumab durch die Blockade von CTLA-4 an Patient\*innen mit metastasiertem NCC [24]. Als Hauptnebenwirkungen stellten sich vor allem gastroenterologische und neuroendokrine Defizite heraus, welche am ehesten autoimmuner Genese waren. Zusätzlich konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen autoimmunen Ereignissen und einer Tumorregression beobachtet werden.

Nach abgeschlossener positiver Phase-III-Studie (CheckMate025, [25]) mit einer signifikanten Verbesserung des OS im Vergleich zu Everolimus, wurde Nivolumab, ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den PD-1-Rezeptor, als erster ICI für das metastasierte NCC in der Zweitlinienbehandlung nach Progress unter Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) im November 2015 von der European Medical Agency (EMA) zugelassen. Auf Grund der positiven Ergebnisse der CheckMate214-Studie erfolgte die Zulassung der Kombination der beiden ICI Nivolumab (PD-1-Antikörper) und Ipilimumab (CTLA-4-Antikörper) für die Erstlinienbehandlung des metastasierten und lokal fortgeschrittenen NCC anschließend im Januar 2019 [26]. Die nächste Zulassung folgte mit der Kombination der TKI mit ICI. 2019 zeigte eine Phase-III-Studie mit der Kombination von Pembrolizumab und Axitinib eine signifikante Verbesserung des PFS und des OS im Vergleich zu dem TKI Sunitinib [27; 28]. Zu den aktuell zugelassenen und getesteten Kombinationen zählen unter anderem Pembrolizumab mit Axitinib, Ipilimumab mit Nivolumab und seit Anfang des Jahres 2021 auch Axitinib und Avelumab.

## 1.3. Metastasiertes Urothelkarzinom

### 1.3.1 Epidemiologie

Das Urothelkarzinom (UCA) ist nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Urogenitaltumor. In über 90 % der Fälle findet sich das UCA in der Harnblase und ist somit der häufigste maligne Befund der ableitenden Harnwege. Das UCA der oberen Harnwege ist als Neoplasie des Nierenbeckens oder des Harnleiters definiert. Das Erkrankungsrisiko bis 75 Jahre beträgt 2-3 % für Männer und 0,5-1 % für Frauen. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 neu an einem UCA, wobei etwa  $\frac{3}{4}$  aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt [29]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 74 Jahren für Männer und bei 76 Jahren für Frauen. Weniger als 1 % der UCA treten bei Patient\*innen unter 40 Jahren auf. Beim UCA der Harnblase besteht bei 70 % der Patient\*innen ein oberflächliches Tumorwachstum und zu 30 % eine Infiltration der Muscularis. Männer weisen eine höhere relative 5-Jahres Überlebensrate (58 %) im Vergleich zu Frauen (48 %), da sich bei Frauen häufiger ein muskelinvasives UCA zeigt [30]. 2-4 % der Patient\*innen mit einem Harnblasenkarzinom erleiden im Durchschnitt nach 70 Monaten ein Rezidiv im oberen Harntrakt. Auch nach Zystektomie liegt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 15 Jahren ein Rezidiv im oberen Harntrakt zu entwickeln, bei bis zu 30 %. Dies erklärt aufgrund der effektiveren Therapie des Harnblasenkarzinoms mit zunehmend besseren Überlebensraten die steigende Inzidenz des UCA der oberen Harnwege [31].

### 1.3.2 Prognose

Auch beim UCA kann bereits bei Erstdiagnose bei bis zu 15 % der Patient\*innen ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Fernmetastasen festgestellt werden. Somit stellt das UCA eine der aggressivsten Tumorentitäten mit einem 5 Jahres-OS von nur 5 Prozent im metastasierten Stadium dar [32]. Das mediane OS der Patient\*innen mit metastasiertem UCA im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung beträgt 15 Monate. Dies zeigt somit eine deutliche Verlängerung des natürlichen Krankheitsverlaufs eines metastasierten UCA durch eine systemische Behandlung, der ohne Therapie nur ca. 6 Monate beträgt. Trotz aller Bemühungen vermag es die Chemotherapie in der metastasierten Situation jedoch nicht, das tumorspezifische

Überleben 5 Jahre nach der Diagnose auf mehr als 15 % der Patient\*innen zu erhöhen [33].

### 1.3.3 Therapie

Die empfohlene Erstlinientherapie des metastasierten UCA ist eine Cisplatin-haltige Systemtherapie, wobei ein relevanter Anteil der in der Regel älteren Patient\*innen nicht Cisplatin-fit ist. Als mögliche Alternative erzielt die MVAC-Therapie (Kombinationstherapie aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin) eine ähnlich gute Wirksamkeit, jedoch zeigte sich eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität auf Grund der höheren Therapie-assoziierten Toxizität. Angesichts des häufig fortgeschrittenen Patient\*innenalters und zahlreicher Komorbiditäten, wird der Handlungsspielraum der MVAC Therapie durch das erhöhte Toxizitätsprofil jedoch stark eingeschränkt [34]. Bei bestehender Kontraindikation gegen Cisplatin, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutlich verminderte Effektivität mit sich bringt [35]. Bei Patient\*innen mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatinin-Clearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es auch möglich, Cisplatin in geteilter Dosis (*Splitdose*) zu geben. Eine Monotherapie mit z.B. Carboplatin oder Gemcitabin kann dann erwogen werden, wenn aufgrund des Allgemeinzustandes oder der Komorbiditäten weder eine Cisplatin-haltige noch eine Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapie möglich ist.

Als Zweitlinientherapie in Europa ist Vinflunin nach einer vorherigen Platin-haltigen Therapie zugelassen, da es einen Überlebensvorteil gegenüber supportiver Therapie aufwies (Hazard Ratio 0,78; Median 2,6 Monate) [36]. In der Zulassungsstudie für Vinflunin wurden neben dem Allgemeinzustand (*ECOG Performance Score*) Lebermetastasen, der Hämoglobinwert und die Zeit, die seit dem Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress vergangen ist, als relevante Risikofaktoren identifiziert. Ohne Risikofaktoren betrug das mediane OS 14,2 Monate vs. 1,7 Monate bei mehr als 2 Risikofaktoren. Die Risikofaktoren konnten auch in einem anderen Patient\*innenkollektiv, die eine Kombination mit Paclitaxel/Gemcitabin erhalten haben, bestätigt werden [36]. Bei etwa der Hälfte der Patient\*innen, die chemotherapeutisch behandelt wurden, zeigten sich teils schwerwiegende therapieassoziierte

Nebenwirkungen; insbesondere Neutropenien (50 %), gefolgt von Anämie und Fatigue (jeweils 19 %) wurden häufig beobachtet. Bei einem Nachsorgeintervall von 22 Monaten verstarben in dieser Zeit 11 % der Patient\*innen in der Vinflunin Gruppe und 23 % der Patient\*innen, die ohne Chemotherapie behandelt wurden [37].

#### 1.3.4 Rolle der Immuntherapie

In der Erstlinientherapie sind im metastasierten Stadium sowohl Pembrolizumab (KEYNOTE-045) als auch Atezolizumab (IMvigor130) zugelassen, sofern ein positiver Immunstatus und Kontraindikationen für Cisplatin vorliegen. In einer Untersuchung an 119 Patient\*innen konnte für Atezolizumab gezeigt werden, dass durch die Immuntherapie ein OS von 15,9 Monaten erzielt werden konnte. In einer Subgruppenanalyse konnte ein OS von 19,1 Monaten erreicht werden, wenn die PD-L1 Expression mehr als 5 % betrug. Durch die Immuntherapie konnte bei 23 % der Patient\*innen eine objektive Ansprechrate (ORR) beobachtet werden. Ebenso konnte bei Patient\*innen mit ausschließlich lymphogener Metastasierung oder mit Ursprung des UCA im oberen Harntrakt, vergleichsweise gute Behandlungserfolge gezeigt werden (32 und 39 % ORR).

Auch für Pembrolizumab konnte ein objektives Therapieansprechen von 29 % beobachtet werden. Bei 7 % der Behandelten kam es sogar zu einer kompletten Remission. Besonders profitierten Patient\*innen mit einer Immunzellexpression von mehr als 10 %. Die häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen waren Fatigue (30 %), gastrointestinale Beschwerden (12 %) Pruritus (11 %), Appetitminderung (9 %) und Hypothyreose. Schwere Reaktion auf die Immuntherapie waren Leberfunktionsstörungen bis hin zur Hypophysitis, welche aber nur in weniger als 3 Prozent der Fälle eintraten [38].

Als Zweitlinienmedikamente sind die ICI Atezolizumab, Nivolumab [39] und Pembrolizumab [40] nach erfolgter platinhaltiger Chemotherapie von der EMA zugelassen. Hierdurch konnte durch die Verabreichung von Nivolumab ein medianes OS von 9 Monaten erreicht werden. Die für Atezolizumab und Pembrolizumab festgestellten Nebenwirkungen konnten in vergleichbaren Größenordnungen und Schweregraden auch für das Nivolumab festgestellt werden [41]. Für Pembrolizumab konnte im Vergleich mit einer Therapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin ein

medianes OS von 10,1 Monaten für die Immuntherapie im Vergleich zu 7,3 Monaten, in der Gruppe der chemotherapeutisch behandelten Patient\*innen, beobachtet werden. Zudem traten mit 61 % in der immuntherapeutisch behandelten Patient\*innengruppe deutlich weniger therapieassoziierte Nebenwirkungen als in der Gruppe mit Chemotherapie (90 % UAW  $\geq$  Grad 1) auf [42].

Darüber hinaus gewinnt bei immer häufiger angewandter Immuntherapien aktuell die Erhaltungstherapie mit ICI zunehmend an Bedeutung [43]. Seit 2021 ist die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab als leitliniengerechter Therapiestandard nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen. Langzeitdaten der randomisierten, offenen Phase-III-Multizenterstudie JAVELIN Bladder 100 zeigten in einem medianen Follow-up von  $\geq$  38 Monaten ein verbessertes Gesamtüberleben (median 23,8 versus 15,0 Monate; HR 0,76;  $p = 0,0036$ ) mit der Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab (plus *Best Supportive Care*) im Vergleich zur alleinigen *Best Supportive Care* [44].

## 1.4 Ziele der Arbeit

Mit dem Einsatz der ICI wachsen die Anforderungen an Uroonkologen. Diese bestehen darin, das ICI-spezifische Tumorverhalten, aber auch ein vollkommen neues ICI-assoziiertes Nebenwirkungsspektrum zu managen. Nur so kann eine sinnvolle Indikationsstellung und sichere Behandlung gewährleistet werden. Deshalb stellten sich folgende Fragestellung für diese Dissertation:

1. Kann das Nebenwirkungsspektrum der ICI-Zulassungsstudien im NCC und UCA auf eine bizenrische *real-world* Population übertragen werden?
2. Wie häufig kommt es in der Routineversorgung zu Therapieunterbrechungen mit und ohne Hospitalisierung aufgrund von Nebenwirkungen der ICI bei Patienten mit metastasiertem NCC und UCA unter ICI-Therapie?
3. Wie sind die Ansprechraten und das OS der ICI bei Patient\*innen mit metastasiertem NCC und UCA in einer bizenrischen *real-world* Population im Vergleich zu den Zulassungsstudien?
4. Gibt es klinische oder laborchemische prädiktive Parameter für das Ansprechen der ICI im NCC und UCA?

Dadurch soll die partizipative Entscheidungsfindung im metastasierten Stadium vor Beginn einer Immuntherapie und die Abwägung gegen eine *Best Supportive Care* verbessert werden.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Systematische Literaturrecherche zur Identifikation potenziell klinisch und laborchemisch prädiktiver Parameter von ICI-Therapien bei NCC und UCA

Zur Differenzierung und Festlegung der Fragestellung wurde in einem ersten Arbeitsschritt eine grobe, ungezielte Literaturrecherche zum Thema Immuntherapie durchgeführt. Hierdurch konnte ein erster Überblick über die Literatur zum Thema Immuntherapien, sowie die Schlagworte für die darauffolgende systematische Literaturrecherche gewonnen werden. Die Recherche wurde entsprechend der PRIMSA-Guidelines (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) durchgeführt [45]. Für die systematische Literaturrecherche zur Erfassung möglicher prädiktiver Marker in der Immuntherapie wurden die Datenbanken von *PubMed*, *Web of Science* und *Cochrane Library* genutzt.

Die systematische Literaturrecherche wurde im Dezember 2019 durchgeführt und ausgewertet. Die Fragestellung wurde mit Hilfe von Keywords in ein recherchierbares Format gebracht, um die größtmögliche Anzahl an relevanter Literatur zu erhalten. Die verwendeten Schlagworte wurden durch die zu Beginn durchgeführte unsystematische Sichtung relevanter Studien identifiziert und erweitert. Die Suchbegriffe wurden entsprechend der Suchsprache in Englisch gewählt.

Hierdurch zeigten sich die Schwerpunktgebiete, die für das Thema relevant sind und wurden in Tabelle 1 zusammen mit den relevanten *Mesh-Terms* (beispielhaft für *PubMed*) erfasst.

<b>Tabelle 1: Literaturrecherche mit <i>Mesh-Terms</i> zu klinisch-laborchemischen prädiktiven Markern unter Immuntherapie</b>	
<b>Schwerpunkte</b>	<b><i>Mesh-Terms</i></b>
<b>A1 - Therapie</b>	("Immunotherapy"[Mesh] OR immune-checkpoint blockade*[tiab] OR checkpoint inhibitor*[tiab])
<b>A2 - Therapieüberwachung</b>	(monitoring[tiab] OR response evaluation*[tiab] OR)
<b>A3 - Tumorentität</b>	("Melanoma"[Mesh] OR Melanoma*[tiab] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR Bladder Neoplasm*[tiab] OR bladder cancer* [tiab] OR bladder tumor*[tiab] OR bladder tumour*[tiab] OR "Cancer of the Bladder"[tiab] OR urothelial carcinoma*[tiab] OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR renal cell carcinoma*[tiab] OR Renal Cell Cancer*[tiab] OR RCC [tiab] OR "Lung Neoplasms"[Mesh] OR Lung Neoplasm*[tiab] OR "lung cancer" [tiab] OR "Cancer of the Lung"[tiab] OR Pulmonary Neoplasm*[tiab] OR Pulmonary cancer*[tiab] OR "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh] OR Small Cell Lung Carcinoma*[tiab] OR small cell lung cancer* [tiab] OR "Small Cell Cancer Of The Lung"[tiab] OR SCLC [tiab] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR Non Small Cell Lung Carcinoma*[tiab] OR non small cell lung cancer* [tiab] OR NCLC[tiab])
<b>A4 – klinisch prädiktive Marker</b>	(biomarker*[tiab] OR "serum-based"[tiab] OR "blood based"[tiab] OR "Blood Cell Count"[Mesh] OR blood count*[tiab] OR "C-Reactive Protein"[Mesh] OR "c-reactive protein"[tiab] OR CRP[tiab] OR "neutrophil-to-lymphocyte ratio"[tiab] OR NLR[tiab] OR "Blood Platelets"[Mesh] OR Platelet*[tiab] OR Thrombocyte*[tiab])

## 2.2 Kombiniert retrospektive und prospektive Datenerhebung der bizenrischen *real-world* Kohorte von Patienten mit NCC und UCA unter ICI

In einer retrospektiven Analyse wurden zunächst alle Patient\*innen erfasst, die bei metastasiertem NCC oder UCA im Zeitraum zwischen Juli 2016 und Mai 2020 an der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim und am Krankenhaus der Maximalversorgung Klinikum Ludwigshafen eine Immuntherapie erhalten hatten oder erhielten. Seit Juni 2020 erfolgte zusätzlich die prospektive Erhebung und der Einschluss von weiteren Patient\*innen an beiden Standorten bis einschließlich Mai 2021. Das letzte Daten-Update der Nachverfolgung wurde am 12.05.2021 vorgenommen. Die Analyse wurde durch die Ethikkommission II der Universität Heidelberg und die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Studiennummer 2015-549N-MA). Die Daten des Klinikum Ludwigshafen wurden anonymisiert zur Verfügung gestellt, weshalb Daten mit Personenbezug nicht erfasst werden konnten.

### 2.2.1 Einschlusskriterien der Datenerhebung

Eingeschlossen wurden alle Patient\*innen mit metastasiertem UCA oder NCC, die mindestens einen Zyklus Pembrolizumab, Pembrolizumab + Axitinib, Ipilimumab + Nivolumab, Nivolumab oder Atezolizumab in Erst- oder Zweitlinientherapie erhalten haben.

In einer Cloud-basierten Datenbank (Climedo Health GmbH, Deutschland) der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim wurden demographische, klinische, laborchemische und histopathologische Patient\*innencharakteristika, ICI-induzierte Nebenwirkungen (NW) die zu Therapieunterbrechungen und Hospitalisierungen geführt haben, anonymisiert erfasst. Die Entscheidung zur Therapieunterbrechung war an den beiden Kliniken angelehnt an die CME Fortbildung (Tabelle 2) von Oppel-Heuchel & Grimm et al. [46].

Zudem wurden die anhand der systematischen Literaturrecherche möglichen prädiktiven laborchemischen und klinische Parameter erhoben. Diese wurden zu Beginn der Immuntherapie sowie zum Zeitpunkt der dritten, sechsten und zwölften Gabe der Immuntherapie erfasst.

**Tabelle 2: Toxizitätsbogen der häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE *immune-related adverse event*; KOF Körperoberfläche, ASAT Aspartataminotransferase, ALAT Alaninaminotransferase, ULN „upper limit of normal“, ADL Aktivitäten des täglichen Lebens) in Anlehnung an Oppel-Heuchel & Grimm et al. [46]**

	<b>irAE</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 5</b>
Haut	Hautausschlag	Papula/Macula <10% KOF, ± Symptome (z.B. Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl)	Papula/Macula >10% - <30% KOF, ±Symptome ↓Basisaktivität	Papula/Macula >30% KOF, ± Symptome ↓ instrumentelle Aktivität	
Renal	Nephritis	Kreatinin >1-1,5 x Ausgangswert	Kreatinin >1,5-3,0 x Ausgangswert	Kreatinin >3,0-6,0 x Ausgangswert	Kreatinin >6,0 x Ausgangswert
Gastrointestinal	Diarrhoe	<4 Stühle/Tag	4-6 Stühle/Tag	>= 7 Stühle/Tag; Inkontinenz; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Kolitis	Asymptomatisch, lediglich bildmorph./endoskop. Nachweis	Abdominalschmerz, Blut- oder Schleimbeimengungen im Stuhl	Starker Abdominalschmerz; Stuhlunregelmäßigkeiten; peri-toneale Reizung	Lebensbedrohliche Folgen, Perforation
Hepatisch	Hepatitis	ASAT/ALAT bis 3x ULN u./o. Bilirubin bis 1,5x ULN	ASAT/ALAT 3-5x ULN u./o. Bilirubin 1,5-3x ULN	ASAT/ALAT 5-20x ULN u./o. Bilirubin 3-5x ULN	ASAT/ALAT >20x ULN u./o. Bilirubin >5x ULN
Endokrin	Hypophysitis	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch (z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Sehstörung, Hypotonie); Substitution; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hypothyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hyperthyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
Pulmonal	Pneumonitis	Asymptomatisch, nur bildmorphologischer Nachweis	Moderat symptomatisch (Husten u./o. Dyspnoe); instrumentelle ADL	Schwer symptomatisch; Einschränkung der ↓Basisaktivität; O <sub>2</sub> -pflichtigkeit	Lebensbedrohliche Einschränkung der Atemfunktion; intubationspflichtig

### 2.2.2 Onkologisches Ansprechen

Erhoben wurden das onkologische Ansprechen: die ORR, das PFS und das OS. Das Tumoransprechen wurde nach regelmäßigen Staging-Untersuchungen alle 10-12 Wochen entweder im interdisziplinären Tumorboard oder in fachurologischen Sprechstunden beurteilt und in Progress, stabile Erkrankung, partielle oder vollständige Remission unterteilt. Als ORR wurde das komplette (CR) oder teilweise Tumoransprechen (PR) als bestes Tumoransprechen entsprechend der Zulassungsstudien bezeichnet. Hierbei wurde das PR als radiologische Minderung der Tumorlast ohne Erreichen einer kompletten Remission definiert. Die CR hingegen wurde nur bei vollständiger Remission als solche gewertet. Das OS und das PFS wurden mittels Kaplan-Meier Methode geschätzt. OS und PFS wurden definiert als Zeitpunkt der Immuntherapie-Erstgabe bis zum Todeszeitpunkt oder bis zum Tumorprogress. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPSS *Statistics*, Version 24.0 (IBM Corporation, USA) und JMP14 (SAS Institute, Cary, NC 27513-2414, USA) erstellt. Die so ermittelten Ergebnisse wurden denen der Zulassungsstudien gegenübergestellt. Die quantitativen Variablen werden in Form von Mittelwerten +/- Standardabweichung (SD) bzw. Medianen und Konfidenzintervallen (KI/CI) angegeben. Kategorialvariablen werden mithilfe von absoluten Häufigkeiten und Prozenten präsentiert.

### 2.3 Uni- und Multivariable Analyse prädiktiver Parameter

Sowohl für das OS als auch für ein PFS von mehr als vier Monaten erfolgte eine Betrachtung von möglichen Einflussfaktoren mittels uni- und multivariabler logistischer Regressionsanalyse. Analysiert wurde hierbei mittels unabhängigem t-Test und Varianzanalyse. Kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die möglichen Einflussfaktoren wurden durch die zuvor durchgeführte systematische Literaturrecherche festgelegt und vor Beginn der Immuntherapie-Erstgabe erhoben. Anschließend wurde eine stratifizierte Analyse durchgeführt, um Risikofaktoren und prädiktive Marker für ein PFS > 4 Monate zu untersuchen. Die Variablen wurden nach Patientencharakteristika, Metastasierung, histopathologischem Befund und Blutwerten unterteilt. Zunächst erfolgte die Untersuchung für die Gesamtpopulation. In einem zweiten Schritt wurde nach

Tumorentität unterschieden. In der NCC Gruppe wurden zudem nur die Patient\*innen unter einer Therapie mit Pembrolizumab und Axitinib ausgeschlossen um den Einfluss der TKI zu exkludieren. Die Analysen wurden mit Hilfe von SAS und JMP14 (SAS Institute, Cary, NC 27513-2414, USA) erstellt. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt. Beim Vierfeldertest wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Wenn dessen Voraussetzungen nicht erfüllt waren, wurde auf den Fishers exakten Test ausgewichen. Die statistische Analyse wurde in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Weiß vom Institut für medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung durchgeführt.

#### 2.4 Identifikation der Zulassungsstudien mit längerem Follow-up

Es erfolgte die Literaturrecherche im Januar 2022 zur Identifikation der Zulassungsstudien mit aktualisiertem Follow-up. Hierfür wurde die Datenbank von PubMed genutzt. In die Suche einbezogen wurden als Erstlinientherapie bei Patient\*innen mit metastasiertem NCC ICI mit Pembrolizumab und Axitinib sowie Ipilimumab und Nivolumab; als Zweitlinientherapie die Therapie mit Nivolumab. Bei Patient\*innen mit metastasiertem UCA in der Erstlinie (Platin unfit) wurden die Zulassungsstudien von Pembrolizumab einbezogen; in der Zweitlinientherapie (Platin-fit) Pembrolizumab und Nivolumab.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Systematische Literaturrecherche

Von insgesamt 136 gefundenen Literaturstellen zu prädikativen Markern unter Immuntherapie wurden 39 Duplikaturen von der Analyse ausgeschlossen. Nach Durchsicht der verbliebenen 97 Publikationen wurden weitere 68 ausgeschlossen, da genetische Marker, extrazelluläre Vesikel oder beispielsweise eine radiologische Verlaufsbildgebung als Marker verwendet wurden. Insgesamt konnten 29 Arbeiten ausgewertet werden, um klinisch prädiktive Marker zum Therapieansprechen festzulegen. In Abbildung 1 ist der Verlauf der Literaturrecherche dargestellt. Eine Übersicht der Ergebnisse der relevanten Publikationen und deren Ergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

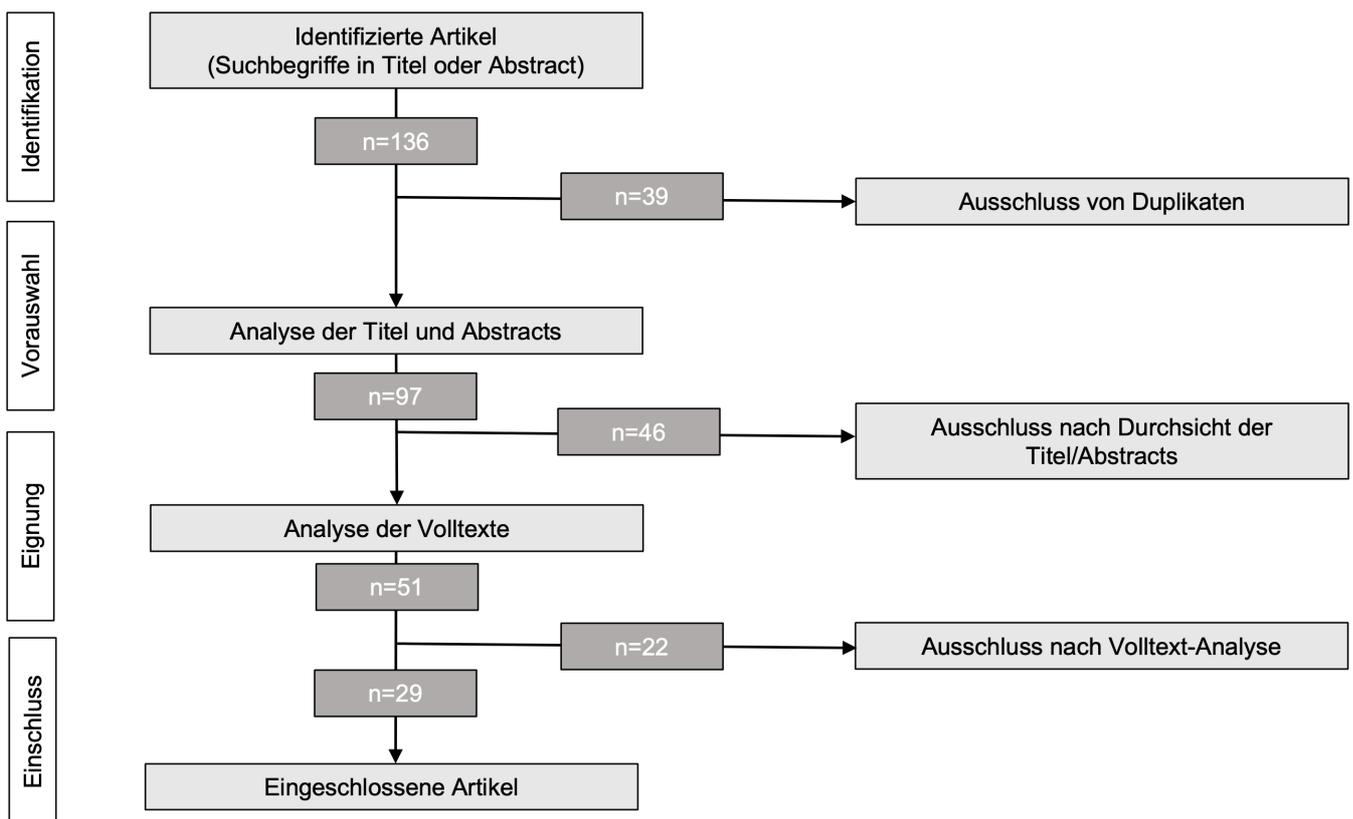


Abbildung 1: PRISMA Flussdiagramm

**Tabelle 3: Ergebnisse der Literaturrecherche** (NLR Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio; LHD Laktatdehydrogenase; CRP C-reaktives-Protein; ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*; MLR Monozyten-Lymphozyten-Ratio; TSH Thyroidea stimulierendes Hormon; PLR Thrombozyten (*Platelets*)-Lymphozyten-Ratio; GPS/mGPS (modifizierter) Glasgow-Prognose-Score; SII Entzündungsindex; BMI Body-Mass-Index; HB Hämoglobin; AP alkalische Phosphatase)

Tumorentität	Literaturangabe	Marker
<b>Melanom</b>	Ferrucci, et al. "Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab." <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> vol. 27,4 (2016): 732-8.	Neutrophile, NLR
<b>Melanom</b>	Martens et al. "Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab." <i>Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research</i> vol. 22,12 (2016): 2908-18.	Lymphozyten, Eosinophile, Monozyten, LDH
<b>Melanom</b>	Heppt et al. "Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition." <i>European journal of cancer (Oxford, England: 1990)</i> vol. 82 (2017): 56-65.	LDH, CRP, Eosinophile, ECOG
<b>Melanom</b>	Weide et al. "Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab." <i>Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research</i> vol. 22,22 (2016): 5487-5496.	Eosinophile, Lymphozyten, LDH
<b>Melanom</b>	Simeone et al. "Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma." <i>Cancer immunology, immunotherapy: CII</i> vol. 63,7 (2014): 675-83.	Lymphozyten, LDH, CRP
<b>Melanom</b>	Afzal et al. "Prognostic Significance of Hematological Indices in Malignant Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors." <i>Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)</i> vol. 42,7 (2019): 251-264.	Neutrophile, NLR, MLR
<b>Melanom</b>	Diem et al. "Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma." <i>British journal of cancer</i> vol. 114,3 (2016): 256-61.	LDH
<b>Melanom</b>	Ku et al. "Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival." <i>Cancer</i> vol. 116,7 (2010): 1767-75.	Lymphozyten
<b>Melanom</b>	Capone et al. "Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab." <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> vol. 6,1 74. 16 Jul. 2018.	Neutrophile, NLR, LDH
<b>Melanom</b>	Rosner et al. "Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab	NLR, LDH, Basophile, Monozyten, Eosinophile

	<i>and ipilimumab immunotherapy in melanoma.</i> Cancer medicine vol. 7,3 (2018): 690-697.	
<b>Melanom, NSCLC</b>	Hopkins et al. "Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers." British journal of cancer vol. 117,7 (2017): 913-920.	Lymphozyten, Neutrophile, Eosinophile, NLR, LDH, CRP, Raucherstatus, ECOG, Lebermetastasen
<b>NSCLC</b>	Kazandjian et al. "Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer." JAMA oncology vol. 5,10 (2019): 1481-1485.	LDH, NLR
<b>NSCLC</b>	Schwitza et al. "Monitoring efficacy of checkpoint inhibitor therapy in patients with non-small-cell lung cancer." Immunotherapy Vol. 11,9 (2019): 769-782.	LDH, CRP, NLR, Leberwerte, TSH
<b>NSCLC</b>	Pavan et al. "Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors." The oncologist vol. 24,8 (2019): 1128-1136.	NLR, PLR
<b>NSCLC</b>	Bagley et al. "Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer." Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) vol. 106 (2017): 1-7.	ECOG, Lebermetastasen, NLR
<b>NSCLC</b>	Soda et al. "Dynamics of blood neutrophil-related indices during nivolumab treatment may be associated with response to salvage chemotherapy for non-small cell lung cancer: A hypothesis-generating study." Thoracic cancer vol. 10,2 (2019): 341-346.	NLR, Neutrophile
<b>NSCLC</b>	Naqash et al. "Co-relation of overall survival with peripheral blood-based inflammatory biomarkers in advanced stage non-small cell lung cancer treated with anti-programmed cell death-1 therapy: results from a single institutional database." Acta oncologica (Stockholm, Sweden) vol. 57,6 (2018): 867-872.	CRP, Neutrophile, Lymphozyten, NLR, Albumin
<b>NSCLC</b>	Ni et al. "Effect of C-reactive protein/albumin ratio on prognosis in advanced non-small-cell lung cancer." Asia-Pacific journal of clinical oncology vol. 14,6 (2018): 402-409.	CRP/Albumin Ratio GPS/mGPS
<b>NSCLC, Melanom, NCC, UCA</b>	Sacdalan et al. "Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis." OncoTargets and therapy vol. 11 955-965. 23 Feb. 2018.	NLR
<b>NCC</b>	De Giorgi et al. "Association of Systemic Inflammation Index and Body Mass Index with Survival in Patients with Renal Cell Cancer Treated with Nivolumab." Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research vol. 25,13 (2019): 3839-3846.	SII (P × N/L), NLR, PLR, BMI
<b>NCC</b>	Teishima et al. "Current status of prognostic factors in patients with metastatic renal cell carcinoma." International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association vol. 26,6 (2019): 608-617.	HB, Thrombozyten, Neutrophile, Calcium, LDH, AP, CRP

<b>NCC</b>	Jeyakumar et al. " <i>Neutrophil lymphocyte ratio and duration of prior anti-angiogenic therapy as biomarkers in metastatic RCC receiving immune checkpoint inhibitor therapy.</i> " Journal for immunotherapy of cancer vol. 5,1 82. 17 Oct. 2017.	NLR
„ <b>Advanced stage cancer</b> “	Bilen et al. " <i>The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy.</i> " Cancer vol. 125,1 (2019): 127-134.	NLR, MLR, PLR

Vor allem in der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient\*innen mit Melanom und Lungenkarzinom, welche zugelassen waren, konnten zahlreiche relevante Paper mit spezifischen Biomarkern ermittelt werden. Hiervon befassten sich 13 der Studien mit Lungenkarzinomen, 8 mit dem malignem Melanom und 3 mit dem NCC. Die restlichen Studien befassten sich mit mehreren Tumorentitäten oder generell mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen unter Immuntherapie.

Insbesondere in der Arbeit von Hopkins et al. [47] konnten bei fortgeschrittenem Melanom oder Lungenkarzinom in der Routinediagnostik verfügbare Labor- und klinische Parameter erhoben werden, welche vermutlich einen Einfluss auf ein Ansprechen der Immuntherapie haben. Hier zeigten sich unter anderem die Leukozytenzahlen, Laktatdehydrogenase und CRP als prädiktive klinische Marker. Veränderungen der Leukozytenzahl zu Beginn und nach der Behandlung, einschließlich der Lymphozyten, Eosinophilen, Neutrophilen, des Verhältnisses von Neutrophilen zu Lymphozyten und Monozyten, erweisen sich als vielversprechende, routinemäßig verfügbare Blutmarker, die einen Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die ICI-Therapie gezeigt haben. Mehrere dieser Leukozytenmarker haben in mehreren Studien Korrelationen gezeigt, wobei die Richtung des Ansprechens im Allgemeinen übereinstimmt. Erhebliche Unterschiede zeigten sich insbesondere zwischen den gemessenen Leukozyten, der Verwendung von absoluten oder relativen Zählungen und der Verwendung eines Baselinewertes, der am deutlichsten zwischen Personen differenziert mit welcher Wahrscheinlichkeit die Therapie anspricht oder nicht. Durch die Wirkung von Ipilimumab das CTLA-4 Antigen zu blockieren, das von verschiedenen Lymphozytenpopulationen exprimiert wird, ist, bei einer hohen Anzahl von Lymphozyten im peripheren Blut, eine bessere Wirksamkeit des Immunsystems anzunehmen. Dementsprechend wurde der mögliche Zusammenhang zwischen der Lymphozytenzahl und dem Ansprechen auf Ipilimumab in mehreren Studien

untersucht. Bei Patient\*innen mit malignem Melanom, die mit Ipilimumab behandelt wurden, wurden hohe und erhöhte absolute Lymphozytenzahlen 2-12 Wochen nach Behandlungsbeginn mit einem verbesserten Ansprechen und OS in Verbindung gebracht [48-51]. Diese Ergebnisse wurden auch in kleinen Kohorten von 51 bis 95 Melanompatient\*innen nachgewiesen, die mit Ipilimumab in einer Dosierung von 3 und 10 mg/kg alle 3 Wochen an europäischen und amerikanischen Standorten behandelt wurden [48-51]. Martens et al. [50] konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen, fanden aber heraus, dass eine erhöhte relative Lymphozytenzahl zu Studienbeginn mit einem verbesserten OS verbunden war. In einer der bisher größten Studien, die einen Zusammenhang zwischen Lymphozyten und dem Ansprechen auf ICI untersuchte (n=616, europäische und amerikanische Melanompatient\*innen), wurde jedoch kein Zusammenhang mit der absoluten Lymphozytenzahl (ALC) gefunden, aber eine erhöhte relative Lymphozytenzahl (RLC) zu Studienbeginn war mit einem verbesserten OS verbunden [52]. Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse wurden für die Anzahl der Eosinophilen und Neutrophilen sowie für das Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten nachgewiesen [48; 50; 52; 53]. Trotz dieser Unstimmigkeiten gehört die Leukozytenzahl zu den vielversprechendsten routinemäßig verfügbaren Blutmarkern, die das Ansprechen auf die ICI-Therapie vorhersagen können. So wiesen Ku et al. [49] darauf hin, dass eine ALC von 41.000 Zellen pro ml in Woche 7 mit einer signifikant verbesserten klinischen Nutzenrate (17 von 33 Patient\*innen (51 %) gegenüber 0 von 8;  $p < 0,01$ ) und einem medianen Überleben (11,9 gegenüber 1,4 Monaten;  $P < 0,001$ ) im Vergleich zu Patient\*innen mit einer ALC von 1000 Zellen pro ml korreliert. Ferrucci et al. [53] konnten zeigen, dass Patient\*innen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von 47.500 Zellen pro ml und einem abgeleiteten Neutrophilen-/Lymphozyten-Verhältnis (NLR) 43 ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio (HR)=5,76; 95 % Konfidenzintervall (CI) 4,29-7,75) und Krankheitsprogress (HR=4,10; 95 % CI 3,08-5,46) im Vergleich zu Patient\*innen mit niedrigeren ANC und NLR aufwiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Leukozytenzahlen und Leukozyten-Subtypen in der Klinik verwendet werden könnten, um Patient\*innen potenziell unwirksame oder toxische Behandlungen zu ersparen und somit den Beginn alternativer Behandlungen zu ermöglichen.

Erhöhte LDH-Werte erwiesen sich ebenfalls als prognostischer Faktor für schlechte Überlebenschancen bei Patient\*innen mit metastasiertem Melanom oder NCC und vielen anderen Tumorentitäten. Bei Patient\*innen mit metastasiertem Melanom, die

mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt werden, ist ein normwertiger LDH-Ausgangswert, mit einem besseren Ansprechen und einem besseren OS assoziiert [48; 50; 51]. Die potenzielle klinische Bedeutung dieses Ergebnisses spiegelt sich in einer realen Kohorte vom Diem et al. [54] bei Melanompatient\*innen wider, die mit Nivolumab oder Pembrolizumab behandelt wurden und bei denen die Hälfte zu Beginn der Behandlung erhöhte LDH-Werte aufwies. Erhöhte LDH-Werte nach der Behandlung waren in dieser Kohorte auch mit einem schlechteren Ansprechen und Überleben verbunden. Ein weiterer Beleg für die potenzielle klinische Bedeutung der LDH-Werte ist die von Martens et al. [50] durchgeführte multivariable Analyse, in der festgestellt wurde, dass ein normaler Ausgangswert der LDH, der absoluten Monozytenzahl, der absoluten Zahl an Eosinophilen, der RLC und der Häufigkeit regulatorischer T-Zellen mit einer verbesserten Überlebensrate bei mit Ipilimumab behandelten Melanompatient\*innen verbunden war. In dieser Analyse war die LDH ein starker Prädiktor für bessere Ergebnisse, mit einem medianen OS von 10 Monaten für Patient\*innen mit einer Ausgangs-LDH, die bis zum 1,2-fachen über der oberen Grenze der Norm lag, während es bei den 41,2- und 42,3-fachen nur 5 bzw. 2 Monate betrug ( $P < 0,0001$ ).

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Ni et al. [54] konnte bei 436 Patient\*innen mit NSCLC in Kaplan-Meier-Analysen und Log-rank-Tests gezeigt werden, dass das mediane OS in der Gruppe mit hohem CRP/Albumin Verhältnis (9,5 Monate) signifikant kürzer war als in der Gruppe mit geringem CRP/Albumin Verhältnis (20 Monate;  $P < 0,005$ ). In ähnlicher Weise stand das OS in umgekehrter Beziehung zu GPS, mGPS, NLR, PLR und MLR. Die Univariablen COX-Regressionsanalysen von Alter, Geschlecht, Stadium, Pathologietyp, Läsionsstelle, Behandlungsstatus, GPS, mGPS, NLR, PLR, MLR zeigten, dass männliches Geschlecht, keine Behandlung, hohes GPS, hohes mGPS, hohe NLR, hohe PLR, hohe MLR signifikante negative Risikofaktoren für das OS bei NSCLC-Patient\*innen waren.

De Giorgie et al. [56] konnte unter anderem zeigen, dass ein erhöhter *Body-Mass-Index* (BMI) mit einem längeren OS bei Patient\*innen unter Immuntherapie beim metastasierten NCC einhergeht. In der Arbeit wurden univariable und multivariable Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalysen durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen den prädiktiven Faktoren und dem OS zu bewerten. In der univariablen Analyse hatten vor allem das Alter, ECOG und der BMI Einfluss auf das

OS; bei den laborchemischen Parametern stellten sich Neutrophile Granulozyten und Thrombozyten, nicht aber Lymphozyten als prädiktive Marker heraus; außerdem waren alle drei Blutkörperchen-Indizes (N x P/L, NLR und PLR) in der Lage, das Ansprechen vorherzusagen. Patient\*innen mit normalem BMI, Patient\*innen mit einem Entzündungsindex SII (N x P/L)  $>1,375$  und  $<70$ -jährige Patient\*innen zeigten das schlechteste OS. Darüber hinaus wurde der BMI als kontinuierliche Variable analysiert und konnte mit dem OS korreliert werden (HR, 0,93; 95 % CI, 0,88-0,99;  $P = 0,02$ ), was zeigt, dass eine Zunahme des Gewichts direkt mit einer besseren Prognose einhergeht.

Auch in der multivariablen Analyse stellten sich  $SII > 1,375$ ,  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  und  $\text{Alter} > 70$  Jahre unabhängig voneinander als signifikante Einflussfaktoren auf das OS heraus (HR = 2,96, 95 % CI, 2,05- 4,27; HR = 1,59, 95 % CI, 1,10-2,30; bzw. HR = 1,65, 95 % CI, 1,07-2,55). Demnach zeigten Patient\*innen mit  $SII > 1,375$  und  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  ein deutlich schlechteres OS (HR, 3,37; 95 % CI, 2,29-4,95;  $P < 0,0001$ ) als ein\*e Patient\*in mit keinem oder nur einem Risikofaktor. Auch bei Patient\*innen mit einer  $NLR > 3$  sowie einer  $PLR > 232$  zeigten in der Untersuchung ein signifikant schlechteres OS ( $P = 0,002$ ;  $P = 0,03$ ).

In der Arbeit von Heppt et al. [57] wurden ebenfalls Parameter ermittelt, die mit dem Überleben und dem Ansprechen auf die Therapie mit ICI in Verbindung stehen. Untersucht wurden hierbei etablierte klinische Prognosefaktoren und periphere Serummarker, die bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem malignem Melanom, die mit Pembrolizumab und Ipilimumab behandelt wurden, identifiziert und ausgewertet wurden. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem OS wurde in dieser Untersuchung für den ECOG-Status ( $p = 0,002$ ), erhöhte LDH-Werte im Serum ( $p = 0,002$ ), erhöhtes CRP im Serum ( $p = 0,001$ ) und eine relative Anzahl von Eosinophilen Zellen (REC)  $> 1,5 \%$  ( $p = 0,002$ ) festgestellt.

Univariable Kaplan-Meier-Schätzungen ergaben, dass alle drei Serummarker Patient\*innen mit längerem OS von solchen mit kürzeren Überlebensraten trennten. In einem prognostischen Score, der alle 3 Serummarker beinhaltet, bei dem für jeden ungünstigen Faktor (erhöhte LDH, erhöhtes CRP,  $REC < 1,5 \%$ ) ein Risikopunkt vergeben wurde, ergab sich in Gruppe 1 (1 Punkt) ein medianes OS von 15,6 Monaten, in Gruppe 2 (2 Punkte) von 5,9 Monaten und 1,2 Monaten in Gruppe 3 (3 Punkte) ( $p =$

0,001). Darüber hinaus korrelierte der Score signifikant mit dem medianen PFS, das von Gruppe 1 bis Gruppe 3 jeweils 3,3, 2,6 und 1,2 Monate betrug ( $p = 0,001$ ).

### 3.2. Literaturrecherche zu Zulassungsstudien mit längerem Follow-up

In der Literaturrecherche zu den Zulassungsstudien der ICI in der Uroonkologie ergab sich zu jedem Therapieregime eine Follow-up-Studie. Zur besseren Vergleichbarkeit der *real-world* Ergebnisse erfolgte die Analyse mit den Langzeitergebnissen der Zulassungsstudien. Hierbei zeigte vor allem die Studie Checkmate025 mit mindestens 64 Monaten *follow-up* gute Langzeitergebnisse bei Patient\*innen, die in Zweitlinientherapie mit Nivolumab beim fortgeschrittenen NCC behandelt wurden. Die Ergebnisse der Literaturrecherche werden in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Literaturrecherche Zulassungsstudien mit längerem *follow-up***

<b>Nierenzellkarzinom</b>				
	Therapieregime	Studie	Initiales <i>follow-up</i> (Median in Monaten)	Erweitertes <i>follow-up</i> (Median in Monaten)
<b>Erstlinie</b>	Pembrolizumab und Axitinib	KeyNote426	12,8 [58]	30,6 [27]
	Ipilimumab und Nivolumab	Checkmate214	25,2 [59]	48 [26]
<b>Zweitlinie</b>	Nivolumab	Checkmate025	15 [60]	64 [25]
<b>Urothelkarzinom</b>				
<b>Platinfit (Zweitlinie)</b>	Pembrolizumab	KeyNote045	14,1 [61]	24 [42]
	Nivolumab	Checkmate275	7 [62]	33,7 [39]
<b>Platinunfit (Erstlinie)</b>	Pembrolizumab	KeyNote052	5 [63]	24 [38]

### 3.3. Analyse der bizenrischen *real-world* Kohorte

#### 3.3.1 Patient\*innencharakteristika im Vergleich zu den Zulassungsstudien

Im Zeitraum von Juli 2016 und Mai 2021 wurden insgesamt 1185 Zyklen mit ICI bei 145 Patient\*innen (111 Männer (77 %) und 34 Frauen (23 %)) appliziert und konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Das mediane Alter der 122 Patient\*innen der Mannheimer Kohorte betrug 69 Jahre (Range, 40-90 Jahre). Die Hälfte der Patient\*innen (55 %) hatten einen ECOG-Performance-Score von 0-1. Die klinisch-pathologischen Patient\*innencharakteristika und die applizierten ICI-Regime sind in Tabelle 5 dargestellt. Insgesamt erhielten 64 Patient\*innen (44,1 %) mit metastasiertem NCC und 81 (55,9 %) Patient\*innen mit fortgeschrittenem UCA eine Therapie mit ICI. In der Kohorte der NCC erhielten 57 % der Patient\*innen die ICI als Erstlinientherapie, wohingegen der Großteil der Patient\*innen mit UCA (77,8 %) zuvor schon mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt worden war. Bei den NCC stellte sich, wie in der Literatur beschrieben, das klarzellige NCC mit fast 80 %, nach dem papillären NCC mit 10 %, als häufigste Klasse dar [25]. In dem Beobachtungszeitraum von knapp 5 Jahren betrug das mediane *follow-up* 5,3 Monate mit einer maximalen Range von bis zu 80 Monaten. Bei Patient\*innen mit metastasiertem NCC erfolgten im Median 6 und beim fortgeschrittenen UCA 4 Zyklen ICI.

<b>Tabelle 5: Patient*innencharakteristika</b> (MA Mannheimer Kohorte, LU Ludwigshafener Kohorte)						
<b>Variablen, n (%)</b>	<b>Gesamt N=145</b>		<b>NCC N=64</b>		<b>UCA N=81</b>	
<b>Geschlecht</b>						
<b>männlich</b>	111 (76,6 %)		54 (84,4 %)		57 (70,4 %)	
<b>weiblich</b>	34 (23,4 %)		10 (15,6 %)		24 (29,6 %)	
	<b>MA</b>	<b>LU</b>	<b>MA</b>	<b>LU</b>	<b>MA</b>	<b>LU</b>
<b>Variablen, n (%)</b>	121	24	52	12	69	12
<b>Alter (Jahre) - Median (Bereich)</b>	69 (40-90)	-	68 (40-83)	-	69 (46-90)	-
<b>ECOG</b>						
<b>0</b>	32 (26,4 %)	-	16 (30,8 %)	-	16 (23,2 %)	-
<b>1</b>	34 (28,1 %)	-	15 (28,8 %)	-	19 (23,5 %)	-
<b>2-3</b>	21 (17,4 %)	-	7 (13,5 %)	-	14 (20,3 %)	-
<b>unbekannt</b>	34 (28,1 %)	-	14 (26,9 %)	-	20 (29,0 %)	-
<b>1st line</b>	55 (37,9 %)		37 (57,8 %)		18 (22,2 %)	
<b>2nd line oder höher</b>	90 (62,1 %)		27 (42,2 %)		63 (77,8 %)	
<b>Tumorspezifikation</b>			klarzellig 50 (78,1 %) papillär 7 (10,9 %) chromophob 1 (1,6 %) unbekannt 6 (9,4 %)		Urothel 80 (98,8 %) unbekannt 1 (1,2 %)	
<b>Metastasen</b>						
<b>Lymphknoten</b>	88 (60,6 %)		29 (45,3 %)		59 (72,8 %)	
<b>Lokalrezidiv</b>	58 (40,0 %)		21 (32,8 %)		37 (45,7 %)	
<b>Lunge</b>	59 (40,7 %)		39 (61,0 %)		20 (24,7 %)	
<b>Leber</b>	26 (17,9 %)		10 (15,6 %)		16 (19,8 %)	
<b>Knochen</b>	46 (31,7 %)		28 (43,8 %)		18 (22,2 %)	
<b>Gehirn/ZNS</b>	6 (4,1 %)		4 (6,3 %)		2 (2,5 %)	
<b>Therapieregime</b>						
<b>Pembrolizumab</b>	63 (43,4 %)		0 (0 %)		63 (77,8 %)	
<b>Pembrolizumab + Axitinib</b>	19 (13,1 %)		19 (29,7 %)		0 (0 %)	
<b>Nivolumab</b>	34 (23,4 %)		23 (35,9 %)		11 (13,5 %)	
<b>Ipilimumab + Nivolumab</b>	22 (15,2 %)		22 (34,4 %)		0 (0 %)	
<b>Atezolizumab</b>	7 (4,8 %)		0 (0 %)		7 (8,6 %)	
<b>Zyklen – Median (Bereich)</b>	5 (1-80)		6 (1-33)		4 (1-80)	
<b>Follow-Up (Monate) – Median (Bereich)</b>	5,3 (0-51,3)		5,3 (0,2-51,3)		5,2 (0-41,4)	

### 3.3.2 Nebenwirkungen mit Therapieunterbrechung im Vergleich zu den Zulassungsstudien

Bei etwa jedem fünften Patient\*innen beider Tumorentitäten (17,2 % NCC; 20,9 % UCA) wurden ICI-induzierte Nebenwirkungen mit der Notwendigkeit einer Therapieunterbrechung beobachtet. Sie sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei etwa 60 % der Patient\*innen musste die Therapie anschließend beendet werden und bei knapp 40 % konnte die Immuntherapie nach Behandlung der induzierten Nebenwirkungen fortgesetzt werden. Am häufigsten traten renale (5,5 %: Nephritis) und gastrointestinale (4,8 %: Kolitis, Diarrhoe) Nebenwirkungen auf. Aber auch pulmonale (3,4 %: Pneumonitis), hepatische (3,4 %: Hepatitis) oder endokrinologische (2,1 %: Hypo-/ Hyperthyreose, Hypophysitis) konnten festgestellt werden. Ein stationärer Krankenhausaufenthalt auf Grund therapieinduzierter Nebenwirkungen war bei 15,2 % (10,9 % NCC; 18,5 % UCA) der Patient\*innen notwendig.

**Tabelle 6: Therapieunterbrechungen von Patienten unter Immuntherapie**

<b>Variablen, n (%)</b>	<b>Gesamt N=145</b>	<b>NCC N=64</b>	<b>UCA N=81</b>
<b>Therapieunterbrechung</b>	28 (19,3 %)	11 (17,2 %)	17 (20,9 %)
<b>Wiederbeginn</b>	11 (7,6 %)	4 (6,3 %)	7 (8,6 %)
<b>Abbruch</b>	17 (11,7%)	7 (10,9 %)	10 (12,3 %)
<b>Hospitalisierungen</b>	22 (15,2 %)	7 (10,9 %)	15 (18,5 %)
<b>Nebenwirkungen<sup>1</sup></b>			
<b>gastrointestinal</b>	7 (4,8 %)	1 (1,6 %)	6 (7,4 %)
<b>renal</b>	8 (5,5 %)	3 (4,7 %)	5 (6,2 %)
<b>endokrin</b>	3 (2,1 %)	2 (3,1 %)	1 (1,2 %)
<b>hepatisch</b>	5 (3,4 %)	3 (4,7 %)	2 (2,4 %)
<b>pulmonal</b>	5 (3,4 %)	1 (1,6 %)	4 (4,9 %)

<sup>1</sup> Nebenwirkungen, die zu einer Therapieunterbrechung führten

### 3.3.3 Onkologisches Ansprechen im Vergleich zu den Zulassungsstudien

Bei Patient\*innen mit schon durchgeführter Verlaufsbildgebung nach Beginn der ICI (n=141) konnte eine ORR von 21,3 % (n=13) in der Gruppe der Patient\*innen mit NCC und 20,0 % (n=16) in der Gruppe der Patient\*innen mit UCA beobachtet werden. Abbildung 2 zeigt den klinischen Verlauf der Patient\*innen mit objektivem Ansprechen: eine vollständige Remission (CR) war bei 3,3 % (n=2) der Patient\*innen mit NCC und bei 2,5 % (n=2) der Patient\*innen mit UCA zu verzeichnen; eine teilweise Remission (PR) bei 18,0 % (n=11) und 17,5 % (n=14). Bei Patient\*innen mit vollständiger und partialer Remission lag die mediane Dauer des Therapieansprechens bei 14,9 Monaten (3,0-51,3 Monate).

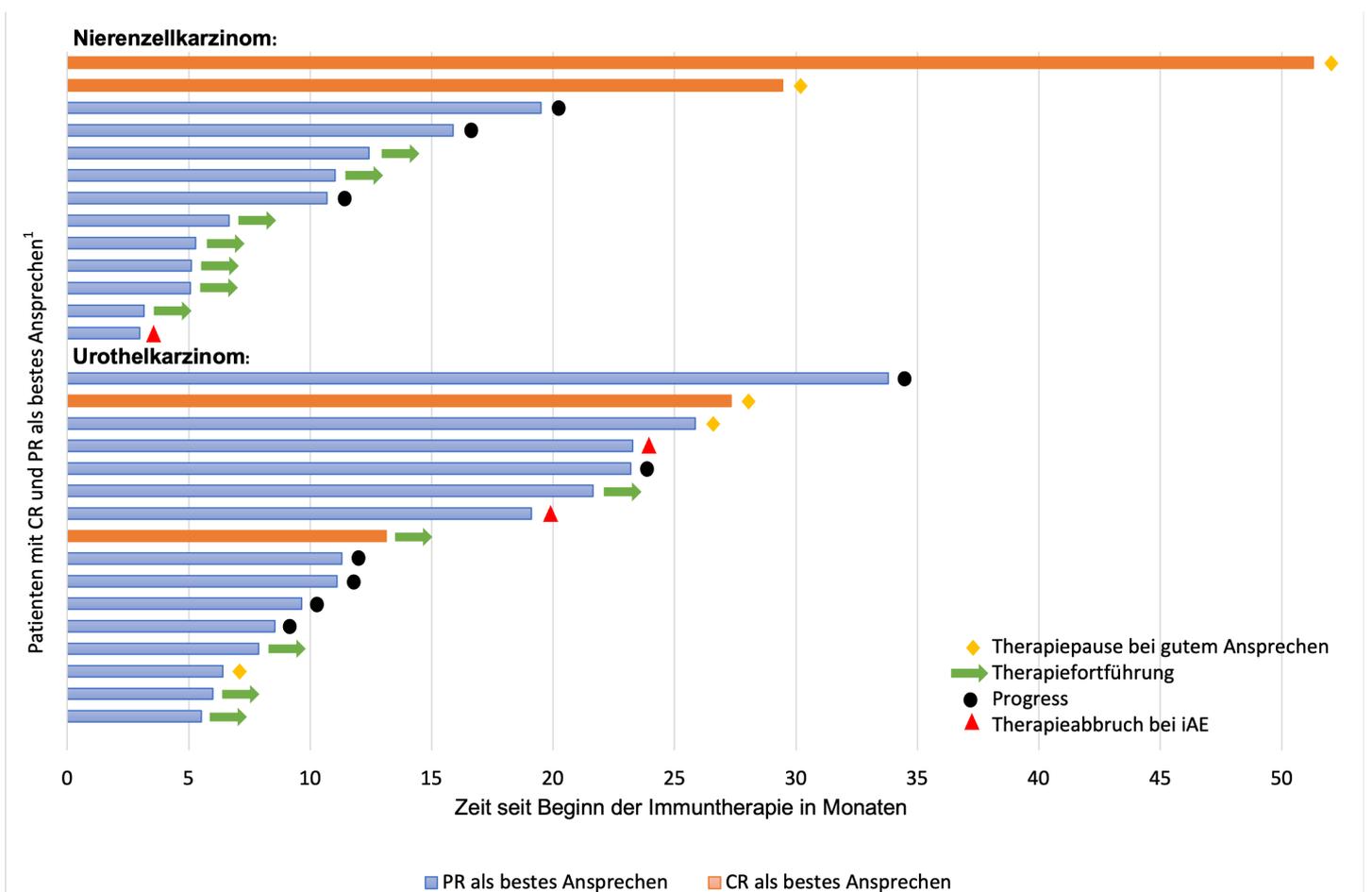
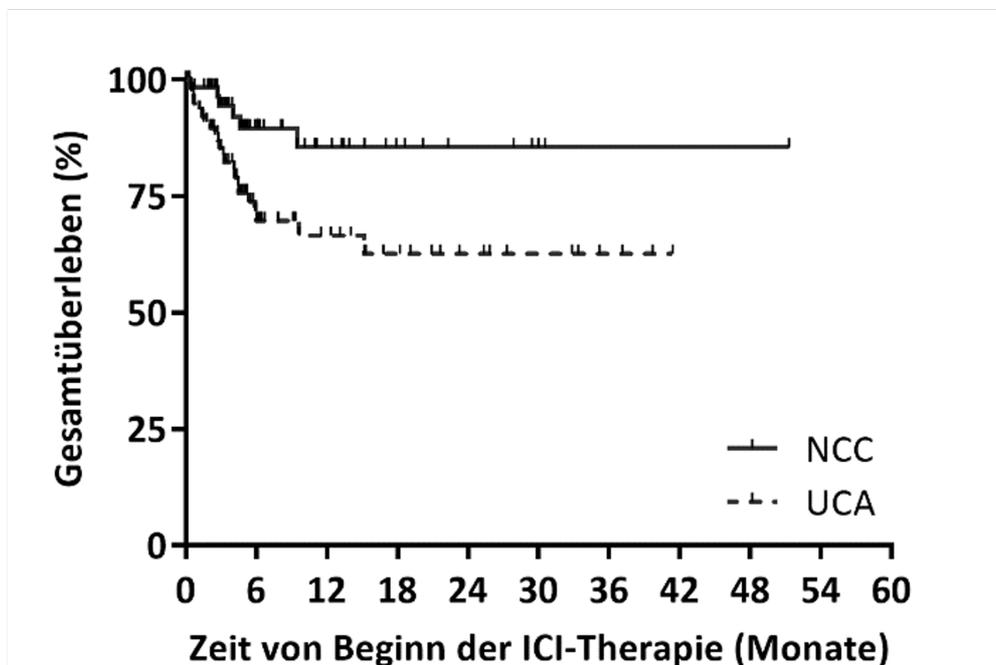


Abbildung 2: Patient\*innen mit komplettem oder partiellem Ansprechen unter Immun-Checkpoint-Inhibitor-(ICI)-Therapie und deren klinischer Verlauf (CR complete remission, PR partial response, iAE immun-related adverse event)

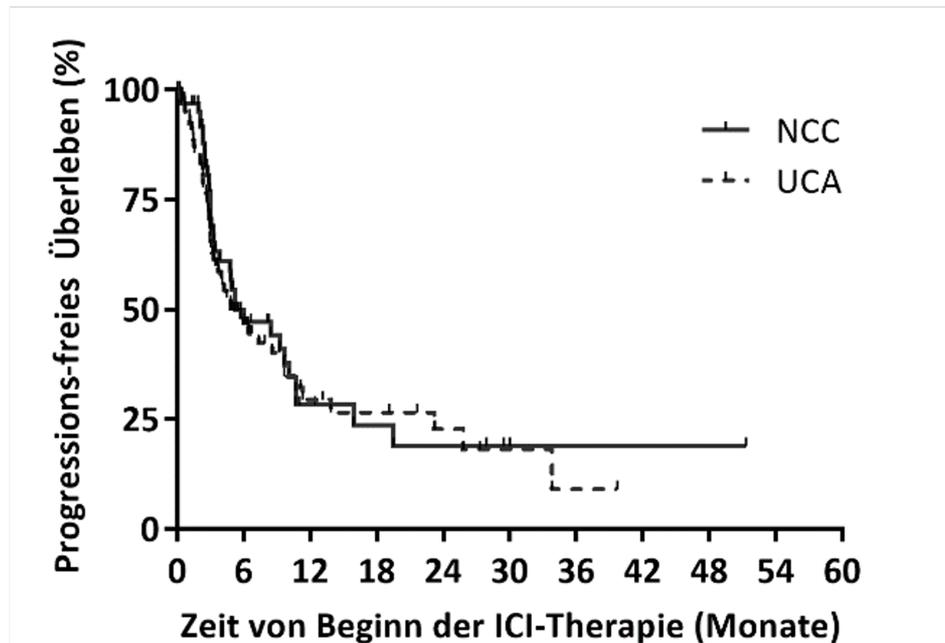
In Tabelle 7 und 8 zeigt sich darüber hinaus, dass die Mehrzahl der Patient\*innen unter laufender Immuntherapie bei NCC und UCA zumindest eine stabile Erkrankung hatten, auch wenn ein objektives Ansprechen (ORR) bildmorphologisch nicht nachweisbar war.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei Patient\*innen mit NCC 5,3 Monate und mit UCA 4,8 Monate (siehe Abbildung 3 A+B). Das mediane OS wurde noch nicht erreicht.



OS	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
NCC	64	29	17	8	7	3	1	1	1	0	0
UCA	81	36	20	14	9	6	3	0	0	0	0

Abbildung 3A: Gesamtüberleben der Patient\*innen unter Immun-Checkpoint-Inhibitor-(ICI)-Therapie mit Nierenzellkarzinom (NCC) und Urothelkarzinom (UCA) geschätzt als Kaplan-Meier Kurve



PFS	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
NCC	64	19	8	5	4	2	1	1	1	0	0
UCA	81	28	11	9	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 3B: Progressions-freies Überleben der Patient\*innen unter ICI-Therapie mit NCC und UCA geschätzt als Kaplan-Meier Kurve

Die eigenen *real-world* Daten sind vergleichend zu den entsprechenden Zulassungsstudien mit erweitertem follow-up in Tabelle 7 und 8 dargestellt.

Bei den Patient\*innen mit UCA zeigte sich unter Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab (27,1 % vs. 21,1 %) oder Nivolumab (18,2 % vs. 20,7 %) eine annähernd gleiche oder sogar bessere Ansprechrate (ORR) der ICI (Tabelle 7). Die Ansprechrate bei den Patient\*innen mit NCC in der Erstlinie (Tabelle 6), verglichen mit den Zulassungsstudien, fiel bei Pembrolizumab/Axitinib nur etwa halb so hoch aus (31 % vs. 60 %) und auch bei der Therapie mit Ipilimumab/Nivolumab zeigten sich deutliche Unterschiede zugunsten der Zulassungsstudie (15 % vs. 41,9 %). In der Zweitlinientherapie mit Nivolumab hingegen zeigte sich wiederum eine vergleichbare Ansprechrate (17,4 % vs. 23 %).

Dementsprechend erwiesen sich auch beim PFS ähnliche Tendenzen. Unter Zweitlinientherapie bei metastasiertem UCA konnte mit Pembrolizumab (4,4 vs. 2,1 Monate) oder Nivolumab (7,4 vs. 1,9 Monate) sogar ein besseres PFS dargestellt werden. In der Gruppe der Patient\*innen mit NCC konnten in der Zweitlinientherapie vergleichbare Ergebnisse zu der CheckMate025 Studie erzielt werden (4,8 vs. 4,6 Monate). In der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab und Axitinib sowie Ipilimumab und Nivolumab hingegen konnte in den *real-world* Daten ein deutlich geringeres PFS gezeigt werden (5,3 vs. 15,4 Monate; 3,9 vs. 11,2 Monate).

Das mediane OS wurde im Zeitraum der Untersuchung nicht erreicht.

**Tabelle 7: Darstellung des onkologischen Ergebnisses der Patient\*innen unter Immuntherapie bei Nierenzellkarzinom der *real-world* Kohorte und der Phase II/III Studien. \*Patient\*innen mit ausstehendem 1. Staging wurden nicht mit in die Analyse einbezogen. (CR „complete response“, PR „partial response“, SD „stable disease“, PD „progressive disease“, n.d. nicht definiert)**

<b>Erstlinie</b>				
<b>Immuntherapie</b>	<b>Pembrolizumab + Axitinib</b>		<b>Ipilimumab + Nivolumab</b>	
<b>Variablen, n</b>	<b>Real-World N=19</b>	<b>KeyNote426 [27] N=432</b>	<b>Real-World N=22</b>	<b>CheckMate214 [26] N=425</b>
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>	6 (31,6 %)	260 (60 %)	3 (15,0 %)	178 (41,9 %)
<b>Beste Ansprechrates insgesamt</b>				
<b>CR</b>	0 (0 %)	38 (9 %)	0 (0 %)	44 (10,4 %)
<b>PR</b>	6 (31,6 %)	222 (51 %)	3 (15,0 %)	134 (31,5 %)
<b>SD</b>	5 (26,3 %)	100 (23 %)	7 (35,0 %)	131 (30,8 %)
<b>PD</b>	2 (10,5 %)	49 (11 %)	9 (45,0 %)	82 (19,3 %)
<b>unbekannt</b>	6	21	1	32
<b>ausgeschlossen*</b>	-	-	2	-
<b>PFS Median, Monate (Bereich)</b>	5,3	15,4 (12,7-18,9) 95 % CI	3,9	11,2 (8,4-16,1)
<b>OS Median, Monate (Bereich)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	48,1 (35,6 – NE)

Zweitlinie		
Immuntherapie	Nivolumab	
Variablen, n	Real-World N=23	Checkmate025 [25] N=410
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>	4 (17,4 %)	94 (23 %)
<b>Beste Ansprechrates insgesamt</b>		
CR	2 (9,1 %)	4 (1 %)
PR	2 (9,1 %)	90 (22 %)
SD	6 (27,3 %)	
PD	9 (40,9 %)	
unbekannt	3	
<b>Ausgeschlossen*</b>	1	-
<b>PFS Median, Monate (Bereich)</b>	4,8	4,6 (3,7-5,4)
<b>OS Median, Monate (Bereich)</b>	n.d.	25,8 (22.2-29.8) 95 % CI

**Tabelle 8: Darstellung des onkologischen Ergebnisses der Patient\*innen unter Immuntherapie bei Urothelkarzinom der *real-world* Kohorte und der Phase II/III Studien. \*Patient\*innen mit ausstehendem 1. Staging wurden nicht mit in die Analyse einbezogen. (CR „complete response“, PR „partial response“, SD „stable disease“, PD „progressive disease“, n.d. nicht definiert)**

Platin-fit - Zweitlinie				
Immuntherapie	Pembrolizumab		Nivolumab	
Variablen, n	Real-World N=50	KeyNote045 [42] N=270	Real-World N=11	CheckMate275 [39] N=270
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>	13 (27,1 %)	57 (21,1 %)	2 (18,2 %)	56 (20,7 %)
<b>Beste Ansprechrates insgesamt</b>				
CR	2 (4,2 %)	NA	0 (0 %)	18 (6,7 %)
PR	11 (22,9 %)		2 (18,2 %)	38 (14,1 %)
SD	9 (18,8 %)		7 (63,3 %)	56 (20,7 %)
PD	16 (33,3 %)		0 (0 %)	111 (41,1 %)
unbekannt	10		2	47
<b>ausgeschlossen*</b>	2	-	-	-

<b>PFS Median, Monate (Bereich)</b>	4,4	2,1 (2,0-2,2) 95 % CI	7,4	1,9 (1,9-2,3) 95 % CI
<b>OS Median, Monate (Bereich)</b>	n.d.	10,3 (8,0-11,8) 95 % CI	n.d.	8,6 (6,1-11,3) 95 % CI
<b>Platin unfit – Erstlinie</b>				
<b>Immuntherapie</b>	<b>Pembrolizumab</b>			
<b>Variablen, n</b>	Real-World N=13		KeyNote052 [38] N=370	
<b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b>	1 (7,7 %)		28,6 %	
<b>Beste Ansprechrate insgesamt</b>				
<b>CR</b>	0 (0 %)		33 (8,9 %)	
<b>PR</b>	1 (7,7 %)		73 (19,7 %)	
<b>SD</b>	4 (30,8 %)		67 (18,1 %)	
<b>PD</b>	3 (23,1 %)		157 (42,4 %)	
<b>unbekannt</b>	5		41	
<b>PFS Median, Monate (Bereich)</b>	3,0		2,2	
<b>OS Median, Monate (Bereich)</b>	n.d.		11,3	

### 3.4. Uni- und Multivariable Analyse klinischer prädiktiver Parameter

#### 3.4.1 Univariable Analyse

In einem schrittweisen Ansatz wurden die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Parameter, die retrospektiv erhoben werden konnten, mit univariablen Logistischen-Regressionsanalysen für das PFS >4 Monate untersucht. Variablen mit einem signifikanten oder grenzwertig signifikanten p-Wert (<0,1) wurden anschließend in einem multivariablen logarithmischen Regressionsmodell validiert. Zunächst wurde die Gesamtkohorte untersucht. Anschließend erfolgte die Analyse je nach Tumorentität. In der Gruppe der Patient\*innen mit metastasiertem NCC wurden Patient\*innen unter einer Therapie mit Pembrolizumab und Axitinib exkludiert, um die Wirkung der Tyrosinkinaseinhibitoren als Bias zu vermeiden. Die Ergebnisse der univariablen Analyse sind in Tabelle 9-11 dargestellt.

In der univariablen Analyse der Gesamtkohorte erwiesen sich bei den Patient\*innencharakteristika ein BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  (OR 2,13; p = 0,035) sowie eine ECOG Performance Status  $\geq 2$  (OR 0,17; p = 0,001) als signifikante Einflussparameter auf das PFS. Bei den erfassten Serumfaktoren stellten sich eine NLR  $\geq 3$  (OR 0,36; p = 0,017), ein Hämoglobinwert < 10 g/dl (OR 0,40; p = 0,018), ein CRP > 10 mg/L und ein modifizierter Glasgow-Prognose-Score (mGPS) von 2 (CRP > 10 mg/L + Albumin < 35 mg/L) (OR 0,39; p = 0,024) als signifikante Parameter heraus. Auch in der Analyse nach Tumorentität konnten in der UCA-Gruppe der ECOG-Score, NLR und der HB-Wert als signifikante Einflussfaktoren ermittelt werden. Zusätzlich zeigte zudem das Vorhandensein von Lebermetastasen (OR 0,20; p = 0,014) einen signifikanten negativen Einfluss auf das PFS. Bei den Patient\*innen mit metastasiertem NCC konnten ebenfalls der BMI (OR 5,36; p = 0,02), Albumin (OR 0,10; p = 0,016), CRP (OR 0,25; p = 0,046) und der modifizierte Glasgow-Prognose-Score (OR 0,13; p = 0,018) ermittelt werden.

### 3.4.2 Multivariable Analyse

Die Faktoren BMI, ECOG-Status, Serum-HB, Serum-CRP, NLR, Serum-Albumin, mGPS und Vorhandensein von Lebermetastasen wurden in das multivariable logarithmische Modell aufgenommen. Andere Metastasenorte wie allgemein viszerale- oder Knochenmetastasen waren nicht mit dem PFS assoziiert. Ein signifikanter Zusammenhang in der Gesamtpopulation konnten hier bei der  $NLR \geq 3$  (OR 0,31;  $p = 0,023$ ) und einem CRP-Wert  $> 10$  mg/L (OR 0,31;  $p = 0,014$ ) festgestellt werden. In der Gruppe der Patient\*innen mit metastasiertem UCA konnten der ECOG-Performance-Score  $\geq 2$  ( $p = 0,04$ ), Lebermetastasen ( $p = 0,037$ ), sowie ein niedriger Hämoglobin-Wert ( $p = 0,025$ ) als negativ prädiktive Marker identifiziert werden. In der NCC-Gruppe konnten dagegen der BMI ( $p = 0,06$ ) und ein erniedrigter Wert des Serumalbumins ( $p = 0,01$ ) als unabhängige prädiktive Faktoren ermittelt werden.

**Tabelle 9: Progressionsfreies Überleben der Gesamtkohorte Log. Regression > 4 Monate** (ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; TPS Tumor Proportion Score; CPS Combined Positive Score; IC Immune Cell Score)

	Univariable			Multivariable		
Variable	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
<b>Patientencharakteristika</b>						
Alter ≥ 70 Jahre	0,55	0,27 – 1,16	0,115			
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	2,13	1,05 – 4,31	0,035			
Männliches Geschlecht	0,84	0,39 – 1,80	0,648			
Pos. Raucheranamnese	0,83	0,25 – 2,78	0,758			
ECOG ≥ 2	0,17	0,06 – 0,53	0,001			
<b>Metastasierung</b>						
Visceral	1,79	0,79 – 4,06	0,163			
Leber	0,41	0,16 – 1,06	0,061			
Knochen	0,83	0,41 – 1,68	0,611			
<b>Histopathologischer Befund</b>						
TPS ≥ 1	11,2	1,04 – 120	0,067			
CPS ≥ 1	1,6	0,12 – 21,0	1,000			
IC ≥ 1	0,64	0,44 – 0,95	1,000			
<b>Blutwerte (zum Zeitpunkt der Erstgabe)</b>						
NLR ≥ 3	0,36	0,15 – 0,85	0,017	0,31	0,11 – 0,85	0,023
LDH ≥ 250	0,60	0,30 – 1,20	0,151			
AP ≥ 120	0,73	0,34 – 1,60	0,437			
HB < 10	0,40	0,18 – 0,86	0,018			
Leberenzyme	1,31	0,38 – 4,51	0,673			
Albumin < 35	0,50	0,22 – 1,13	0,095			
CRP > 10	0,45	0,22 – 0,93	0,031	0,31	0,12 – 0,79	0,014
mGPS 2 (CRP>10 + Alb <35)	0,39	0,17 – 0,89	0,024			

**Tabelle 10: Progressionsfreies Überleben der Urothelkarzinom-Kohorte Log. Regression > 4 Monate (ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; TPS Tumor Proportion Score; CPS Combined Positive Score; IC Immune Cell Score)**

	Univariable			Multivariable		
Variable	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
<b>Patientencharakteristika</b>						
Alter ≥ 70 Jahre	0,74	0,28 – 1,93	0,534			
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	1,54	0,62 – 3,86	0,352			
Männliches Geschlecht	0,93	0,36 – 2,42	0,887			
Pos. Raucheranamnese	0,92	0,19 – 4,36	0,913			
ECOG ≥ 2	0,18	0,05 – 0,68	0,008	0,23	0,06 – 0,94	0,040
<b>Metastasierung</b>						
Visceral	3,8	0,74 – 19,5	0,156			
Leber	0,20	0,05 – 0,78	0,014	0,16	0,02 – 0,45	0,037
Knochen	1,42	0,49 – 4,05	0,515			
<b>Histopathologischer Befund</b>						
TPS ≥ 1	11,2	1,04 – 120	0,067			
CPS ≥ 1	1,6	0,12 – 20,9	1,000			
IC ≥ 1	0,64	0,43 – 0,95	1,000			
<b>Blutwerte (zum Zeitpunkt der Erstgabe)</b>						
NLR ≥ 3	0,20	0,06 – 0,69	0,008			
LDH ≥ 250	0,58	0,23 – 1,46	0,245			
AP ≥ 120	0,66	0,25 – 1,77	0,408			
HB < 10	0,38	0,14 – 1,02	0,052	0,29	0,10 – 0,86	0,025
Leberenzyme	1,5	0,24 – 9,55	1,000			
Albumin < 35	0,78	0,26 – 2,31	0,647			
CRP > 10	0,48	0,18 – 1,27	0,140			
mGPS 2 (CRP>10 + Alb <35)	0,40	0,14 – 1,21	0,102			

**Tabelle 11: Progressionsfreies Überleben der Nierenzellkarzinom-Kohorte Immuntherapie (ohne Pembrolizumab/Axitinib) Log. Regression > 4 Monate (ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; TPS Tumor Proportion Score; CPS Combined Positive Score; IC Immune Cell Score)**

Variable	Univariable			Multivariable		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
<b>Patientencharakteristika</b>						
Alter ≥ 70 Jahre	0,40	0,09 – 1,73	0,217			
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	5,36	1,24 – 23,2	0,020	10,8	0,89 – 130	0,061
Männliches Geschlecht	0,55	0,11 – 2,78	0,462			
Pos. Raucheranamnese	0,83	0,10 – 6,78	1,000			
ECOG ≥ 2	0,14	0,02 – 1,35	0,091			
<b>Metastasierung</b>						
Visceral	0,74	0,19 – 2,77	0,651			
Leber	0,93	0,18 – 4,72	1,000			
Knochen	0,58	0,17 – 1,95	0,380			
<b>Histopathologischer Befund</b>						
TPS ≥ 1	NA					
CPS ≥ 1	NA					
IC ≥ 1	NA					
<b>Blutwerte (zum Zeitpunkt der Erstgabe)</b>						
NLR ≥ 3	0,66	0,12 – 3,45	0,693			
LDH ≥ 250	0,53	0,15 – 1,88	0,324			
AP ≥ 120	0,53	0,11 – 2,52	0,476			
HB < 10	0,21	0,04 – 1,12	0,079			
Leberenzyme	2,63	0,22 – 31,6	0,579			
Albumin < 35	0,10	0,01 – 0,62	0,016	0,03	0,01 – 0,46	0,010
CRP > 10	0,25	0,06 – 1,01	0,046			
mGPS 2 (CRP>10 + Alb <35)	0,13	0,02 – 0,76	0,018			

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Diskussion der Methoden

Bezüglich der Methodik sind das überwiegend retrospektive Design und die im Vergleich zu den Zulassungsstudien geringen Fallzahlen zu diskutieren. Verwendete Daten werden beispielsweise nicht mit dem Blick auf aktuelle Forschungsergebnisse erhoben, sodass die betrachteten Variablen unvollständig oder verzerrt vorliegen. Dieser Datenbias lässt sich aufgrund der zeitlichen Distanz nicht korrigieren, weshalb die abgeleiteten Kenntnisse nur eine begrenzte Aussagekraft haben. Mögliche *Confounder* sind in der retrospektiven Analyse nicht endgültig auszuschließen. So spielt der Selektionsbias eine zentrale Rolle, da gerade universitäre Institutionen aktuelle Therapiekonzepte anbieten und somit einen höheren Anteil an Patient\*innen mit einer grundsätzlich schlechteren Prognose aufweisen können [64]. Ein anderer diskussionswürdiger Aspekt war die Auswertung der bildgebenden Kontrollen und das nicht standardisierte Nebenwirkungsmonitoring. Deren Zeitpunkte (ca. 3-4 Monate) entsprechen zwar gängiger klinischer Praxis, ermöglichen jedoch keine standardisierte Erhebung des Therapieansprechens nach RECIST [65]. Bei den Nebenwirkungen konnten lediglich diejenigen erfasst werden, die zur Therapieunterbrechung oder einen stationären Aufenthalt geführt haben. Geringgradige Nebenwirkungen, welche beispielsweise problemlos lokal behandelt werden konnten, waren im retrospektiven Setting nicht möglich nachzuverfolgen. Zudem erfolgte die Indikationsstellung für eine ICI-Therapie nach dem Vorgehen an den beiden Kliniken entweder in oberärztlichen Sprechstunden oder nach Beschluss eines uroonkologischen Tumorboards und ist möglicherweise nicht zu verallgemeinern (Selektionsbias).

Auch aufzuführen ist der Informationsbias. Durch einen „*loss of follow-up*“ können Patienten in vollständiger Remission einen frühen „*dropout*“ aufweisen und aufgrund fehlender weiterer Informationen zensiert werden. Im *Follow-up* würden anschließend nur noch jene Patient\*innen erscheinen, die früher oder später ein Progress aufweisen [66].

Trotz 1185 verabreichter Zyklen von ICI und bizenrischem Studiendesign an einem Universitätsklinikum und einem urologischen Maximalversorger, konnten in einem Zeitraum von knapp 5 Jahren, bezogen auf das spezifische Therapieregime, beispielsweise in der Erstlinientherapie beim metastasierten NCC mit Pembrolizumab

und Axitinib, nur 19 Patient\*innen (vs. 432 Patient\*innen KeyNote426 [27]) eingeschlossen werden, was etwa 5 % der Fallzahlen der Zulassungsstudie entspricht. In der UCA-Gruppe unter Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab fiel die Fallzahl mit 50 Patient\*innen am höchsten aus. Im direkten Vergleich mit der Zulassungsstudie Keynote045 entspricht dieses Ergebnis jedoch auch nur etwa 18,5 % (N=270) [42].

Die zu Beginn noch geringen Fallzahlen resultieren vor allem aus der noch jungen Zulassung der ICI durch die EMA (vgl. Kapitel 1.2.4). Beispielsweise erfolgte die Zulassung bei metastasierten NCC in der Zweitlinie Ende 2015 und als Erstlinientherapie sogar erst im Januar 2019. Zudem zeigte sich innerhalb der letzten Jahre eine rasante Entwicklung in der Immuntherapie der Uroonkologie. So erhielten an den zwei Tumorzentren Mannheim und Ludwigshafen im Jahre 2020 mehr als doppelt so viele Patient\*innen eine Therapie mit ICI als im Jahr 2017 (49 vs. 24 ICI-Erstgaben). Gerade durch diese Entwicklung ist es weiterhin unerlässlich Datenbanken fortzuführen und größere real-world-Kohorten für realistischere Einschätzungen von Ansprechen und Nebenwirkungen zu untersuchen.

Die größte Stärke der Studie ist aber die reale Darstellung der Umsetzung einer neuartigen Therapie in einem interdisziplinären Setting sowie die umfangreiche Datenerfassung in einer cloud-basierten Datenbank. Durch den Einschluss aller in Frage kommender Patient\*innen ohne Ausschlusskriterien konnte die Versorgungssituation an zwei Maximalversorgern alltagsnah abgebildet werden. Hierdurch wurde beispielsweise auch das Konzept, singuläre progrediente Metastasen im Verlauf der ICI-Therapie stereotaktisch zu bestrahlen, bei einzelnen Patient\*innen angewendet und kann somit die Ergebnisse verzerren.

Die erschwerte Auswertung auf Grund der retrospektiven Daten zeigte sich auch in der uni- und multivariablen Analyse. Auf Grund der zahlreichen signifikanten Ergebnisse in der Univariablen Analyse (Tabelle 9-11) konnten nicht alle signifikanten Parameter in das multiple Modell integriert werden, da sonst viele Datensätze eliminiert werden, falls in der retrograden Datenerhebung Werte fehlen. Durch die Elimination von Datensätzen würde sich die Aussagekraft der Analyse reduzieren und es könnten einfache systematische Fehler entstehen, da anschließend verschiedene Populationen im Vergleich mit der univariablen Analyse zugrunde lägen. Daher wurde mit Frau Prof. Weiß vom Institut für medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung versucht Kompromisse zu finden, um im finalen Modell

möglichst viele Datensätze zu erhalten. In der Analyse der Gesamtpopulation wurden somit 54 Datensätze, in der UCA-Gruppe 1 Datensatz und in der Gruppe mit metastasiertem NCC 19 Datensätze eliminiert.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Therapiealgorithmen des metastasierten NCC und UCA befinden sich in einem stetigen Wandel mit neuen Mono- oder Kombinationstherapien [25-27; 38; 39; 42]. Die Zulassungsstudien der ICI sind für die *real-world* Population bedingt repräsentativ. Randomisiert kontrollierte Studien sind hoch selektiv und die eingeschlossenen Patient\*innen haben häufig ein deutlich geringeres Risikoprofil als das Patient\*innenkollektiv im medizinischen Alltag [67]. Aktuell finden sich in der Literatur jedoch nur sehr limitierte *real-world*-Daten in Bezug auf die ICI-Anwendungen in der Urologie [68; 69].

### 4.2.1 Zulassungsstudien vs. *Real-World* Populationen

Beim Vergleich der NCC-Patient\*innenkohorte mit den Zulassungsstudien fällt auf, dass die *real-world* Patient\*innen der vorliegenden Kohorte im Schnitt 6 Jahre älter sind (medianes Alter 62 Jahre in den Zulassungsstudien) [70-72]. Vergleichend dazu liegt das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei 68 und für Frauen bei 71 Jahren [14]. Darüber hinaus wurden auch nicht-klarzellige NCC behandelt, die nicht in die Zulassungsstudien eingeschlossen wurden. Obwohl die Mehrzahl der NCC Patient\*innen mit ICI in der Erstbehandlung behandelt wurde, konnten die heterogenen vorherigen systemischen Therapielinien nicht berücksichtigt werden, die das Ansprechen auf die Immuntherapie beeinflussen haben könnten. Auch wenn die ORR ebenso vor o.g. Limitationen betrachtet werden muss, fällt auf, dass die ORR auf die Kombinationstherapien im NCC deutlich geringer ist als in den Zulassungsstudien. Die Kombination Ipilimumab und Nivolumab zeigt in der *real-world* Kohorte zudem eine deutlich höhere PD Rate. Es zeigt sich ebenfalls in *real-world* ein geringeres medianes PFS in den Kombinationstherapie-Kohorten. Für die Zweitlinientherapie mit Nivolumab konnten hingegen ähnliche ORR-Raten und ein ähnliches PFS erreicht werden. In einer ebenfalls retrospektiven, unizentrischen Analyse in den USA von insgesamt 88

Patient\*innen mit ICI-Therapie bei metastasiertem NCC von Ma et al. zeigte sich eine PFS von 5,0 Monaten vergleichbar zu den vorliegenden Daten [68]. Auch konnte in dieser Studie in einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse bestätigt werden, dass Patient\*innen mit Lebermetastasen ein schlechteres PFS aufweisen. In der aktuellen Literatur wird darauf hingewiesen, dass der Ort der Metastasen bei soliden Malignomen die klinischen Ergebnisse der ICI-Therapie beeinflussen kann [73]. Lebermetastasen wurden bei Patient\*innen mit Melanom [74], NSCLC [74; 75] und hepatozellulärem Karzinom [76] mit schlechten Behandlungsergebnissen nach einer Immuntherapie in Verbindung gebracht. Auf der Grundlage unserer Ergebnisse zeigt sich ebenfalls, dass Patienten mit Lebermetastasen ein schlechteres PFS aufweisen als andere metastatische Orte. Grund dafür ist, dass viele biochemische und zelluläre Mechanismen an der Aufrechterhaltung des immunogenen Milieus in der Leber beteiligt sind. In mehreren Studien wurde untersucht, dass die hepatische Immuntoleranz eine wichtige Rolle bei der leberinduzierten systemischen Immuntoleranz bei Autoimmunkrankheiten und Organtransplantationen spielt [77]. Die Rolle der Immuntoleranz der Leber im Zusammenhang mit Malignität und Immuntherapie ist jedoch nach wie vor nur unzureichend erforscht und stellt einen ungedeckten Bedarf für weitere Untersuchungen dar.

Im Vergleich der UCA-Patient\*innenkohorte zu denen der Zulassungsstudie ist das mediane Alter ähnlich (medianes Alter 72, 74 und 77 Jahre) [40-42]. Die Rate an Patient\*innen mit Lebermetastasen, ein schlechter Prognose-Faktor für das Überleben im UCA, waren in den Zulassungsstudien etwas höher. Es zeigt sich für Platin-fitte Patient\*innen in der Zweitlinie eine ähnliche ORR und ein längeres PFS als in den Zulassungsstudien. Leider konnte zum Zeitpunkt der Analyse das mediane OS aufgrund zu weniger Events nicht geschätzt werden, was ebenfalls interessant in diesem Kontext gewesen wäre. In einer ähnlichen retrospektiven, multizentrischen *real-world* Studie von 405 Patient\*innen in den USA mit UCA mit ICI-Therapie zeigte sich eine ORR von 24 % und eine Krankheitskontrolle-Rate von 40 % [69]. Das PFS war in der Studie von Sonpavde et al. mit 2,8 Monaten deutlich kürzer als in den vorliegenden *real-world* Daten. Ma et al. untersuchten ebenfalls in einer unizentrischen retrospektiven Analyse mit 72 Patient\*innen in den USA die Effektivität einer ICI-Therapie im UCA und konnten ein PFS von 2,8 Monaten nachweisen (OS 9,6 Monate) [68]. Hierbei zeigt sich deutlich die Diskrepanz zwischen den Zulassungsstudien und den Daten der alltäglichen Patient\*innenversorgung.

Auch die Debatte über Kosten und Nutzen der Krebsbehandlung hat in den letzten Jahrzehnten angesichts der stetig steigenden Ausgaben für die Krebsbehandlung, einschließlich neuer Krebsmedikamente, erhebliche Aufmerksamkeit erregt. Es sind verschiedenste Gründe bekannt, die zu dieser Situation beitragen: Durch den demografischen Wandel mit einem höheren Anteil an Bürgern, die in vielen Ländern ein höheres Alter erreichen, erhöht sich die Krebsinzidenz [78]. Zudem leben Krebspatient\*innen dank der Fortschritte in der Krebsbehandlung länger, sodass in einigen Fällen die Tumorerkrankung den Charakter einer chronischen Krankheit bekommt, so dass die Patient\*innen über längere Zeiträume hinweg therapiert werden [14]. Schließlich zeigte sich in den letzten Jahren ein rasantes Wachstum in der Spezifischen Tumortherapie und viele neue Krebsmedikamente wurden entwickelt und zugelassen [79].

Die Kosten für Tumormedikamente im Jahr 2017 beliefen sich in Deutschland auf fast 6 Mrd. Euro von rund 38 Mrd. Euro, die von der gesetzlichen Krankenversicherung für Arzneimittel ausgegeben wurden [78]. Die Kosten für Krebsmedikamente sind im Vergleich zu 2016 um mehr als 15 % gestiegen. Wenn es darum geht, den Wert von Krebsmedikamenten im Sinne einer wertorientierten Gesundheitsversorgung zu bewerten, muss ihr Nutzen ermittelt werden. Unter diesem Aspekt ist es bemerkenswert, dass eine Reihe von Krebsmedikamenten in den letzten Jahren mit Hilfe von Verfahren zugelassen wurden, die die üblichen Mechanismen zur Bewertung der Wirksamkeit neuer Medikamente beschleunigen. Beispiele für beschleunigte Entwicklungs- und Zulassungsmethoden sind die so genannte "*Breakthrough-Therapy Designation*" und der "*Accelerated-Approval Pathway*" [79]. Während Argumente für eine solche beschleunigte Zulassung auf die Notwendigkeit eines raschen Zugangs zu neuen Behandlungsmöglichkeiten in Situationen verweisen, in denen Patient\*innen mit dem Tod oder schweren gesundheitlichen Schäden rechnen müssen, gibt es auch Kritik. Der Grund hierfür ist, dass die schnelle Zulassung oft mit einem Mangel an soliden Beweisen für den Nutzen und Schaden neuer Medikamente verbunden ist. Defizite im Studiendesign, bei den Surrogatmarkern, bei der Auswahl der in die Studien eingeschlossenen Patient\*innen und bei der vorzeitigen Beendigung von Studien, die die Grundlage für die Zulassungsentscheidungen bilden, werden als häufigste Gründe für die Schwierigkeiten bei der angemessenen Bewertung der Frage genannt, ob ein neues Medikament im wirklichen Leben die Aussichten für

Krebspatient\*innen hinsichtlich des Ergebnisses verändert [80]. Umso wichtiger ist es, diese neuartigen Medikamente in *real-world* Analysen zu betrachten, um Defizite aufzudecken und neue Lösungsansätze zu entwickeln. Die genannten Defizite in Bezug auf die Evidenz zum Nutzen neuer Medikamente für Krebspatient\*innen zum Zeitpunkt der Arzneimittelzulassung wurden auch im Rahmen von Health Technology Assessments festgestellt, die in verschiedenen Ländern etabliert wurden, um den (Zusatz-)Nutzen neuer Medikamente nach deren Zulassung zu ermitteln. In Deutschland wurde die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V im Jahr 2011 etabliert und wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder an Dritte delegiert. So konnte beispielsweise bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Februar 2022 bei Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt werden (OS 14 vs. 9 Monate) [81].

#### 4.2.2 Leitlinien für Register-basierte Studien der EMA

Die vorliegende Analyse von Patientendaten zeigt die Herausforderungen, *real-world* Evidenz zu erheben. Die zahlreichen Mono- und Kombinationstherapien machen es aktuell und auch zukünftig immer komplexer, verlässliche *real-world* Erfahrung in Studien mit begrenzter Anzahl von Patienten zu schaffen. Welchen Ausweg gibt es? Die EMA wünscht ebenfalls eine solide Datengrundlage aus der klinischen Praxis. Sie propagiert als Ziel ein lernendes Gesundheitssystem mit Hilfe von *big data analytics* [82]. 2020 wurden durch die EMA erstmals Leitlinien für Register-basierte Studien veröffentlicht, um zukünftig eine verbesserte Evidenzlage in der Anwendung zu schaffen [83]. Patient\*innenregister sind organisierte Systeme, die im Laufe der Zeit einheitliche Daten über Patient\*innen sammeln, bei denen eine bestimmte Krankheit oder ein bestimmter Zustand diagnostiziert wird oder die bestimmte Arzneimittel erhalten. Die Leitlinie befasst sich mit den methodischen, regulatorischen und operativen Aspekten, die mit der Verwendung von registergestützten Studien zur Unterstützung der regulatorischen Entscheidungsfindung verbunden sind. So soll hierdurch bei der Definition von Studienpopulationen und der Gestaltung von Studienprotokollen geholfen werden. Für eine höhere Datenqualität werden Anleitungen zur Datenerhebung, zum Datenqualitätsmanagement und zur

Datenanalyse angeboten. Die Leitlinie konzentriert sich vor allem auf Studien mit Krankheitsregistern oder Zustandsregistern zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln, die Patient\*innen verschrieben oder von ihnen eingenommen werden.

Registergestützte Studien sind klinische Prüfungen oder nicht-interventionelle Studien, bei Forschungsfragen unter Verwendung der Patient\*innenpopulation eines oder mehrerer Patient\*innenregister untersucht werden. So ist es Arzneimittelbehörden möglich, dass pharmazeutische Unternehmen die Datenerhebungsinfrastruktur oder die Patient\*innenpopulation eines Patient\*innenregisters verwenden, um Informationen aus der klinischen Anwendung zu nutzen und die Sicherheit und Wirksamkeit zugelassener Arzneimittel bei der Anwendung in der Praxis zu überwachen. Anforderungen an die Art, die Struktur und die Verarbeitung der Daten können sich bei bestehenden Registern jedoch sehr unterscheiden. Dies stellt oft eine Herausforderung bei der Beurteilung der Eignung bestehender Register für die Verwendung in klinischen Studien dar. Eine einheitliche Leitlinie soll dazu dienen, die Studienpopulationen besser zu definieren und Studienprotokolle zu entwerfen, um die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu erleichtern, was der öffentlichen Gesundheit zugutekommt.

#### 4.2.3 Nebenwirkungsspektrum und Therapieunterbrechung

Es ist bekannt, dass das Nebenwirkungsspektrum von ICI deutlich günstiger ist als das der klassischen Chemotherapie [41; 42]. Autoimmun-Phänomene können jedoch ubiquitär auftreten und eine Inflammation unterschiedlichen Schweregrads in jedem Organ auslösen. In den *real-world* Daten konnten die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien bestätigt werden: Etwa jeder 5. Patient wies Nebenwirkungen auf, die zu einer Therapieunterbrechung führten [25-27; 38; 39; 42]. Wie die verschiedenen Studien bereits gezeigt haben, war in der vorliegenden Analyse die Hyper- oder Hypothyreose die am häufigsten festgestellte Nebenwirkung, welche gut therapiert werden konnte und in den seltensten Fällen zu einer Therapieunterbrechung geführt hat (Daten nicht gezeigt). Bei den Patient\*innen mit objektivem Ansprechen war bei langer Anwendung nur bei wenigen Patient\*innen ein Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich. Es bleibt jedoch unklar wie sich in Fällen eines

frühzeitigen Behandlungsabbruches aufgrund immunvermittelter Nebenwirkungen das Ansprechen darstellt. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer retrospektiven multizentrischen Untersuchung von 59 Patient\*innen mit metastasiertem NCC von Ishihara et al [84] nachgewiesen werden. Hier konnte in der Erstlinientherapie mit Ipilimumab und Nivolumab sowie Nivolumab Monotherapie ein Behandlungsabbruch auf Grund immunvermittelter Nebenwirkungen von 39 % nachgewiesen werden. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patient\*innen konnte hier die Immuntherapie im Verlauf wieder aufgenommen werden. Eine univariable Analyse zur Auswirkung prognostischer Faktoren zeigte, dass unter anderem der Status der Lebermetastasen (HR: 2,53) und die Therapieunterbrechung (HR: 0,25) signifikante Faktoren waren. Die multivariable Analyse unter Verwendung dieser Faktoren bestätigte außerdem, dass die Unterbrechung ein unabhängiger Prädiktor für das PFS war (HR: 0,39 (95 % CI 0,18-0,85),  $p = 0,0182$ ).

Bei der Behandlung mit ICI bleibt der Zusammenhang zwischen der Entwicklung von immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE) und dem Überleben und Ansprechen unklar. Erweiterte Follow-up-Daten aus der Check-Mate-214-Studie zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung von irAE und dem OS [85]. Kortikosteroide können die Anti-Tumor-Aktivität von ICIs aufgrund einer potenziellen Immunsuppression, die die Funktion der T-Zellen unterdrückt, verringern [86]. Die Auswirkungen der Verabreichung von Kortikosteroiden auf das Ergebnis von Krebspatient\*innen während einer ICI-Behandlung bleiben jedoch unklar. Dies wurde in unserer Studie nicht untersucht. Bei NSCLC war die Kortikosteroideinnahme zu Beginn der ICI-Behandlung mit einem schlechten Behandlungsergebnis verbunden [87]. Im Gegensatz dazu war die Verabreichung von Kortikosteroiden zur Behandlung von irAEs nach Beginn der ICI-Behandlung nicht mit dem Ergebnis bei Patient\*innen mit UCA oder Melanom verbunden [88; 89]. Ishihara et al. [84] konnte zeigen, dass die frühe Verabreichung von hochdosierten Kortikosteroiden die Wirkung von Nivolumab plus Ipilimumab nicht beeinträchtigt.

Die Diversität der immunvermittelten Nebenwirkungen und deren Therapie zeigt jedoch, wie essenziell ihre interdisziplinäre Behandlung an oder in Zusammenarbeit mit spezialisierten Tumorzentren ist.

#### 4.2.4 Klinisch prädiktive Parameter

In der Kohorte der UCA-Patient\*innen mit ICI-Therapie sind etwa 1/3 der Patient\*innen in den ersten 6 Monaten verstorben. Es stellt sich die Frage, wann eine Therapielimitierung gerade bei Patient\*innen mit ECOG *Performance Status* (PS)  $\geq 2$  im UCA sinnvoll ist und wie die Entscheidung für eine Fortführung einer aktiven Therapie getroffen wird. In der multivariablen Analyse stellt sich in der Gruppe der UCA ein ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  ( $p = 0,04$ ) als signifikanter negativ prädiktiver Marker heraus. Der ECOG-PS, der mit der ORR, dem PFS und dem OS assoziiert war, ist ein bekannter prognostischer Faktor, der bei verschiedenen Krebsarten nachweislich mit einem kürzeren OS assoziiert ist [90]. In einer multizentrischen retrospektiven Serie von 519 Patient\*innen in den USA mit UCA unter ICI zeigte sich bei Patient\*innen mit PS  $\geq 2$  in der Erstlinie ein deutlich kürzeres Überleben als bei Patient\*innen mit PS 0 oder 1 (7,2 vs. 15,2 Monate) [90]. In mehreren anderen retrospektiven Studien mit unterschiedlichen Tumorarten, darunter NSCLC und maligne Melanome, konnte ebenfalls bestätigt werden, dass Patient\*innen mit einem ECOG PS  $\geq 2$  schlechtere Ansprechraten, ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung und ein kürzeres OS hatten [70-72]. Obwohl es sich bei diesen Studien um retrospektive Studien handelt, die durch Selektionsverzerrungen und Störfaktoren eingeschränkt sein können, deuten die Daten auf schlechtere Ergebnisse hin.

Unsere wie auch andere Daten deuten darauf hin, dass bei der Entscheidung für den Einsatz der ICI bei Patient\*innen mit ECOG PS  $\geq 2$  ein möglicherweise schlechteres Ansprechen vorliegt.

Bei Patient\*innen mit schlechtem PS sind die Daten zur Wirksamkeit von ICIs jedoch unklar, und weitere Studien, idealerweise prospektive, randomisierte klinische Studien, sind erforderlich. Darüber hinaus sind bei Patient\*innen mit schlechtem PS die besonderen Opportunitätskosten für Patient\*innen am Lebensende zu berücksichtigen. Idealerweise sollten behandelnde Ärzte die Patient\*innen bei der Auswahl eines Behandlungsplans unterstützen, der ihre Ziele und Werte berücksichtigt und die besten Erkenntnisse über die Wirksamkeit und die Risiken der Behandlung widerspiegelt. Patient\*innen, die davon profitieren, sollten eine Chance auf eine Therapie erhalten, während es ebenso wichtig ist, dass Patient\*innen, die neben der Lebensverlängerung andere Prioritäten haben, wie z. B. die Zeit, die sie am Ende ihres

Lebens außerhalb des Krankenhauses verbringen, die Möglichkeit haben, eine informierte Entscheidung zu treffen [91].

Aus der multivariablen Analyse konnten für die Gesamtpopulation als weitere statistisch signifikante prädiktive Marker eine NLR  $\geq 3$  und ein CRP-Wert  $> 10$  mg/dl festgestellt werden. In der Gruppe der Patient\*innen mit metastasiertem UCA konnte das Vorhandensein von Lebermetastasen, ein ECOG-Performance-Score  $\geq 2$ , ein erniedrigter Hämoglobin-Wert und in der NNC Gruppe ein erniedrigter BMI und Serumalbuminwert erhoben werden. Für Patient\*innen mit metastasiertem UCA konnten entsprechende Ergebnisse in einer retrospektiven multizentrischen Analyse in Spanien von Ruiz-Banobre et al. [92] in einer Kohorte von Patient\*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem UCA unter ICI erheben und die folgenden Faktoren mit dem Risiko für ein kurzes OS (HR 3) identifizieren: schlechter PS, die Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren, niedriges Serum-Albumin, Lebermetastasen und eine Peritonealkarzinose [68]. Auch Sonpavde et al. konnten für Patient\*innen mit metastasiertem UCA in einer retrospektiven multizentrischen Untersuchung in den USA zusätzlich zu einem schlechten PS, Lebermetastasen, niedrige Thrombozyten, hohes LDH und ein erhöhtes Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis mit einem kürzeren OS in Verbindung bringen [69]. Entsprechend wurden in einer groß angelegten multizentrischen Studie von da Silva et al. 2021 [93] klinische Routineparameter verwendet, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns von mehr als 1500 Patient\*innen mit metastasiertem Melanom verfügbar waren, um Modelle zur Vorhersage der objektiven Ansprechrate (ORR), des PFS und des OS für Patient\*innen zu erstellen, die mit ICI behandelt wurden. Anhand eines großen internationalen Datensatzes bei Patient\*innen mit metastasiertem Melanom konnten validierte multivariable Modelle für das Ansprechen, das PFS und das OS erstellt werden. Ein gemeinsames Merkmal der verfügbaren prädiktiven Modelle für die Immuntherapie ist die hohe Sensitivität, aber die geringe Spezifität, da es einfacher ist, gute Responder zu identifizieren, als Non-Responder vorherzusagen. Als einen der Gründe hierfür wurde in der Studie die Folge der klinischen und molekularen Heterogenität innerhalb der Non-Responder auf die Immuntherapie angenommen [94].

Daher sollten diese Modelle das beste klinische Urteilsvermögen und die ehrliche Diskussion mit den Patient\*innen über die Risiken und Vorteile der einzelnen Immuntherapieansätze, unterstützen und ergänzen, aber nicht ersetzen. Es soll auch

dabei helfen, diejenigen zu identifizieren, bei denen ein Ansprechen unwahrscheinlich ist und neue klinische Studienoptionen benötigen.

Im Vergleich zu den gewonnenen urologischen *real-world* Daten konnten in der Studie von da Silva et al. ebenfalls ähnliche Faktoren als prognostische Marker validiert werden [93]. Jüngste Studien haben zudem gezeigt, dass das Vorhandensein von Lebermetastasen ein Prädiktor für ein schlechteres Ansprechen ist und mit einem kürzeren PFS bei Patient\*innen mit Melanom und NSCLC, die mit einer Immuntherapie behandelt werden, einhergeht [95-97]. In dieser Untersuchung war bei Patient\*innen mit metastasiertem UCA das Vorhandensein von Lebermetastasen als unabhängige Variable in der multivariablen Analyse mit einem kürzeren PFS verbunden, was darauf hindeutet, dass dies ein prädiktiver Faktor ist. Die Leber ist bekanntlich ein Ort der Immuntoleranz, da sie ständig mit Darmbakterien und Antigenen aus der Nahrung interagiert. Durch dieses diverse Mikrobiom wird durch mehrere Mechanismen eine T-Zell-Toleranz hervorgerufen. Im Vergleich zu anderen Metastasenherden, wie z. B. Lymphknoten und Lungenmetastasen, weisen Lebermetastasen eine geringere intratumorale T-Zell-Dichte auf, weshalb es von Bedeutung ist, herauszufinden, was die spezifischen Mechanismen der Resistenz bei Patient\*innen mit Lebermetastasen sind [98].

Im Vergleich zu anderen Studien konnte in dieser Untersuchung LDH lediglich in der univariablen nicht aber in der multivariablen Analyse als unabhängiger prognostischer Marker identifiziert werden. Beim malignen Melanom ist LDH im Staging [99] enthalten und ist ein prognostischer Faktor für andere Krebsarten [100]. Ähnlich wie in anderen Studien, in denen eine hohe NLR unabhängig von der Behandlung und bei verschiedenen Krebsarten mit einem schlechteren PFS und OS verbunden war [101], war die NLR in unserem Datensatz in der Gesamtpopulation ebenfalls ein prädiktiver Faktor bei Patient\*innen, die mit einer Immuntherapie behandelt wurden. Interessanterweise zeigt die Analyse, dass, bei Patient\*innen mit metastasiertem UCA, ein erniedrigtes Hämoglobin mit einem kürzeren PFS unter Immuntherapie assoziiert, was zuvor für Patient\*innen mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom berichtet wurde [102]. Diese prädiktiven Marker sollen zukünftig als Entscheidungshilfe dienen, um individuelle Therapieentscheidungen zu erleichtern. Auch der Wechsel zu bester supportiver Versorgung sowie ein früher Abbruch der krebsspezifischen Medikation kann die Lebensqualität verbessern und ebenfalls das Leben verlängern [103]. Es bietet sich an, im Rahmen eines *Advance Care Planning*

früh und wiederkehrend Ziele der Versorgung zu definieren, sowie individuelle Therapie-Präferenzen und Entscheidungen zu diskutieren [104]. Diese sollten regelmäßig an die aktuelle Situation des Patient\*innen angepasst werden. Somit hat der Patient ein aktuelles und realistisches Bild von seiner Erkrankung. Zukünftig müssen weiterhin prädiktive Parameter einer ICI-Therapie wissenschaftlich untersucht werden, um die Entscheidungsprozesse zu unterstützen. Ebenfalls sollte versucht werden, Risikogruppen für besonders schwere Nebenwirkungen unter der ICI-Therapie zu identifizieren. Eine Metaanalyse zeigte beispielweise, dass ältere Menschen ein höheres Risiko für schwere Nebenwirkungen unter ICI-Therapie haben [105]. Dies wird mit Komorbiditäten, allen voran Frailty und Polypharmazie, in Verbindung gebracht.

Es sind weitere Arbeiten erforderlich, um zuverlässigere prädiktive Biomarker zu ermitteln, um die Auswahl von Patient\*innen mit schlechtem PS, die von ICIs profitieren würden, zu verbessern. Darüber hinaus ist die Einbeziehung von Patient\*innen mit schlechtem PS in prospektive randomisierte Studien erforderlich, um die Rolle von ICIs in dieser Patient\*innengruppe besser zu verstehen.

#### 4.2.5 Vergleich mit Immuntherapien in der Dermatologie

Die erste Zulassung der Immuntherapie durch die FDA erfolgte bereits 2011 zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms. Über die Langzeitergebnisse von ICI über 5 Jahre hinaus ist wenig bekannt. Daher lohnt sich der Vergleich bezüglich des Langzeitansprechens. Die aktuellen Ergebnisse der CheckMate 067-Studie bilden eine neue Grundlage für die Verbesserung der langfristigen Wirksamkeit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem malignem Melanom.

Drei Jahre nach Behandlungsbeginn war in den Gruppen, die Nivolumab-haltige Therapien erhielten, ein Plateau auf der Überlebenskurve zu erkennen [7; 106]. Das offensichtliche Plateau mit Nivolumab plus Ipilimumab hat sich bei längerer Nachbeobachtung fortgesetzt; dies deutet auf ein anhaltendes Langzeitüberleben bei etwa der Hälfte der Patient\*innen hin, die Nivolumab plus Ipilimumab erhielten, wobei zu berücksichtigen ist, dass auch nachfolgende Therapien einen Einfluss auf die Überlebensergebnisse hatten. Nivolumab plus Ipilimumab ist derzeit auch die einzige Behandlung des metastasierten Melanoms, bei der die mediane

Gesamtüberlebenszeit von 5 Jahren noch nicht erreicht wurde. Darüber hinaus sind die Raten des vollständigen Ansprechens bei Patient\*innen, die eine Immuntherapie erhalten, seit der ursprünglichen Analyse stetig gestiegen [107]; dies deutet darauf hin, dass sich das beste Ansprechen mit ICI im Laufe der Zeit verbessern kann. Auch das behandlungsfreie Intervall verlängerte weiter, und der Prozentsatz der Patient\*innen, die noch lebten und keine Behandlung erhielten, nahm in allen Gruppen weiter zu. In Übereinstimmung mit früheren Analysen [7; 106; 107] führten beide Behandlungen (die Nivolumab-plus-Ipilimumab-Kombination und die Nivolumab-Monotherapie) zu besseren objektiven Ansprechraten, PFS und OS als Ipilimumab, unabhängig von der PD-L1-Expression. Die unterschiedlichen Wirksamkeitsergebnisse bei den verschiedenen PD-L1-Cutoff-Werten in Verbindung mit der Analyse des diagnostischen Nutzens von PD-L1 deuten jedoch darauf hin, dass die PD-L1-Expression des Tumors allein ein schlechter prädiktiver Marker für die Wirksamkeit in dieser Population ist [107; 108]. Weiterhin wurden keine neuen Langzeitnebenwirkungen oder zusätzliche behandlungsbedingte Todesfälle festgestellt. Die Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen und behandlungsbedingten Therapieabbrüchen ist bei der Kombinationstherapie von Nivolumab plus Ipilimumab höher als bei Nivolumab oder Ipilimumab allein. Interessanterweise waren die OS- und PFS-Rate bei den Patient\*innen, die die Behandlung mit der Kombinationstherapie aufgrund eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses während der Induktionsphase abbrechen, jedoch ähnlich hoch wie die entsprechenden Überlebensraten in der Gesamtpopulation; dies deutet darauf hin, dass ein frühzeitiger Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die langfristige Überlebensrate bei diesen Patient\*innen nicht negativ beeinflusst.

Die Bewertung der Lebensqualität von Patient\*innen, die eine Melanomtherapie erhalten, ist ebenfalls ein wichtiger Faktor, den sowohl Ärzte als auch Patient\*innen berücksichtigen müssen. Die Ergebnisse der 5-Jahres-Analyse zeigten keine nachhaltige Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während oder nach der Behandlung.

In einer aktualisierten Untersuchung erfolgte eine Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit der CheckMate 067-Studie nach 6,5 Jahren Nachbeobachtungszeit [108]. Dies ist die längste Nachbeobachtungszeit einer Phase-III-Studie mit einer Behandlung mit ICI bei Melanomen. Hier konnte über das längste mediane Überleben

(72,1 Monate), das bisher in einer Phase-III-Studie bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem Melanom berichtet werden. Nach 6,5 Jahren war die mediane Dauer des Ansprechens bei den Nivolumab-haltigen Therapien noch nicht erreicht, und nur drei Patient\*innen hatten seit der 5-Jahres-Analyse ein Fortschreiten der Erkrankung. Ein dauerhafter klinischer Nutzen wurde in allen klinisch relevanten Untergruppen beobachtet, einschließlich derjenigen, die auf Grund einer BRAF-Mutation oder Lebermetastasen prognostisch schlechter gestellt waren.

Bei sieben Patient\*innen in allen drei Behandlungsgruppen trat zwischen der 5- und der 6,5-Jahres-Analyse ein Fortschreiten der Erkrankung (PD) auf. Von den insgesamt 11 Todesfällen seit der 5-Jahres-Analyse waren acht auf ein PD und drei auf andere Ursachen zurückzuführen, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang standen. In der aktuellen Analyse waren die Überlebensergebnisse bei Patient\*innen mit Lebermetastasen bei Studienbeginn insgesamt schlechter als bei Patient\*innen ohne Lebermetastasen, was die ähnlichen Beobachtungen bestätigt, die bei der Behandlung mit Pembrolizumab gemacht wurden, auch wenn letztere in einer Patient\*innenpopulation erzielt wurden, die sich in Bezug auf eine Reihe wichtiger klinischer Merkmale erheblich von der Patient\*innenpopulation in der aktuellen Studie unterscheidet [109].

Mit ORRs nach 6,5 Jahren, die im Vergleich zu den nach 5 Jahren berichteten, stabil waren, blieb das objektive Ansprechen auch dauerhaft: Die mediane Dauer des Ansprechens war nach 77 Monaten Mindestnachbeobachtungszeit mit beiden Nivolumab-haltigen Therapien noch nicht erreicht. In der Kombinationsgruppe hatten Patient\*innen mit objektivem Ansprechen innerhalb der ersten 12 Monate der Behandlung ein anhaltendes PFS und OS, wobei nach der 5-Jahres-Analyse nur drei Fälle von Progression mit einem der beiden Nivolumab-haltigen Schemata festgestellt wurden.

Bei dieser langfristigen Nachbeobachtung blieb das allgemeine Sicherheitsprofil der drei Behandlungsschemata gegenüber früheren Berichten unverändert [7; 106; 107]. Bei dem Kombinationsschema wurde ein etwas höheres Auftreten von Nebenwirkungen aller Art gemeldet, es wurden jedoch keine neuen Sicherheitssignale oder behandlungsbedingte Todesfälle beobachtet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese 6,5-Jahres-Daten, die mit ICI in der Erstlinientherapie bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem Melanom in CheckMate 067 gewonnen wurden, das längste mediane OS umfassen, das bisher in einer Phase-III-Immuntherapiestudie

berichtet wurde und zukünftig in anderen Tumorentitäten – somit auch im UCA und NCC - mit ähnlichen Zwischenergebnissen vermutlich mit entsprechenden Erfolgen zu rechnen ist.

#### 4.2.6 Patient\*innenentscheidung bei nicht-kurativer Therapie

Im Vergleich zu den Zulassungstudien konnte in den erhobenen „real-world“ Daten gezeigt werden, dass deutlich mehr Patienten mit schlechtem ECOG-Score eine palliative Therapie erhielten. In der multivariablen Analyse stellt sich in der Gruppe der UCA ein ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  ( $p = 0,04$ ) als signifikanter negativ prädiktiver Marker heraus. Es stellt sich die Frage, wann eine Therapielimitierung gerade bei Patient\*innen mit ECOG *Performance Status* (PS)  $\geq 2$  im UCA sinnvoll ist und wie die Entscheidung für eine Fortführung einer aktiven Therapie getroffen wird. Die Ermittlung und Einbeziehung der Patient\*innenpräferenzen in die Entscheidungsfindung sind in der palliativen Onkologie mit die wichtigsten Kriterien für die Qualität der Versorgung am Lebensende. Sie ist eine wesentliche Voraussetzung, um die Integrität des Entscheidungsprozesses der Patient\*innen zu unterstützen, das Selbstbestimmungsrecht der Patient\*innen zu stärken und die Autonomie der Patient\*innen zu fördern. Gerade bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen stehen Patient\*innen vor schwierigen Entscheidungen, z. B. ob sie auf eine tumorspezifische Therapie verzichten, in die Palliativmedizin integriert werden oder an klinischen Studien in der Frühphase teilnehmen sollen.

Studien zeigen, dass etwa ein Drittel der Patient\*innen mit fortgeschrittenem Krebs nach einer lebensverlängernden Behandlung streben und dazu neigen, eine weitere krebsspezifische Behandlung zu wählen [110; 111]. Diese Patient\*innen könnten auch für klinische Studien geeignet sein, wenn sie genau über mögliche Risiken und klinische Alternativen informiert werden. Allerdings ist es wichtig den Patient\*innen die primären Ziele der Studien zu erklären. Es sollte sichergestellt werden, dass die Patient\*innen den experimentellen Charakter der Studien sowie mögliche Risiken und Belastungen verstehen, und sie sollten auf die bestehenden Möglichkeiten der symptomatischen Behandlung hinweisen.

In aktuellen Leitlinien zum *Advance Care Planning* wird empfohlen, die Behandlungspräferenzen der Patient\*innen frühzeitig zu erfragen und in die Entscheidungsfindung einzubeziehen [104; 112; 113]. *Advance Care Planning* wird

hier als ein Diskussionsprozess über Versorgungsziele, individuelle Behandlungspräferenzen und zukünftige Entscheidungen verstanden, der frühzeitig begonnen und zu entscheidenden Zeitpunkten im Krankheitsverlauf der Patient\*innen regelmäßig aufgegriffen werden sollte [104]. Zudem müssen Patient\*innen mit fortgeschrittener Krebserkrankung oft die Vorteile einer tumorspezifischen Behandlung gegen mögliche Nebenwirkungen abwägen. Die Präferenzen der Patient\*innen hinsichtlich des Gewinns an Lebenszeit oder Lebensqualität sind sehr entscheidende Faktoren bei der Entscheidung für oder gegen eine krebspezifische Behandlung oder für die Teilnahme an einer klinischen Studie. In der Literatur konnte in einer Studie mit verschiedenen Tumorentitäten gezeigt werden, dass die Präferenz für eine Chemotherapie in hohem Maße durch den Wunsch der Patient\*innen nach Lebenszeitverlängerung erklärt wurde und in negativem Zusammenhang mit der Präferenz der Patient\*innen für Lebensqualität stand [114]. Hier wurde auch ersichtlich, dass sich die Präferenzen der Patient\*innen im Verlauf änderten, in dem sie ihre Prognose im Laufe der Erkrankung realistischer einschätzten: Die Präferenzen der Patient\*innen verlagerten sich tendenziell von lebensverlängernden Behandlungen hin zu mehr Lebensqualität am Lebensende. Eine Studie von Temel et al. [115] zeigte sogar, dass die Umstellung auf Palliativmedizin und der frühzeitige Abbruch einer krebspezifischen Behandlung sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenszeit der Patient\*innen verbesserte.

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, rechtzeitig mit den Patient\*innen zu sprechen und mögliche Risiken einer erheblichen Toxizität der tumorspezifischen Behandlung anzusprechen, einschließlich der geringen Aussichten auf einen Überlebensgewinn, was den Zwiespalt zwischen Zeitgewinn und Erhaltung der Lebensqualität verdeutlicht.

Um Patient\*innen und behandelnde Ärzte in dieser Entscheidungsfindung zu unterstützen, ist es daher wichtig auch zukünftig einfach verfügbare, prädiktive Marker zu finden und in die Behandlung zu integrieren.

Neben der Wirksamkeit und Sicherheit sind bei Patient\*innen am Lebensende auch die Opportunitätskosten einer weiteren Therapie zu berücksichtigen. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Verabreichung von Chemotherapie am Lebensende weithin als eine Praxis mit geringem Nutzen anerkannt, die zu unnötigem Leiden bei begrenztem Nutzen führt [115]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Anwendung

von ICI am Lebensende auch zu negativen Ergebnissen führen kann, einschließlich Verzögerungen bei der Überweisung in ein Hospiz, mehr Besuchen in der Notaufnahme, Krankenhauseinweisungen und mehr Patient\*innen, die im Krankenhaus sterben [90; 116; 117]. Die vielversprechende Wirkung von ICI führt auch dazu, dass Patient\*innen, die aufgrund einer Krebserkrankung oder anderer Begleiterkrankungen geschwächt sind, gegen Ende ihres Lebens eine Rehabilitation anstreben und an der Hoffnung auf eine weitere Therapie festhalten, obwohl nur wenige dieses Ziel erfolgreich erreichen [118]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Patient\*innen und Ärzte durch die Fortsetzung einer ICI-Therapie mit ungewissem oder geringem Nutzen wichtige Diskussionen über die Prognose und die Patient\*innenpräferenzen für die Versorgung am Lebensende aufschieben, was zu einer höheren Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung führt. Für die Einrichtungen ist es unerlässlich, nicht nur für Onkologen, sondern auch für andere Fachrichtungen eine formellere Ausbildung in grundlegender Palliativversorgung anzubieten. Jüngste Entwicklungen konzentrieren sich unter anderem auf mobile Apps zur Erfassung von Symptomen, um die Bewertung und Linderung von Symptomen zu verbessern [119]. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob die verstärkte Berichterstattung die Symptomlinderung verbessert, ohne zu unpersönlich zu sein. Die Offenlegung von Schmerzen und Beschwerden im persönlichen Gespräch mit dem Arzt kann für den Patient\*innen möglicherweise eine andere Bedeutung haben als das Ausfüllen eines Formulars auf seinem Smartphone.

Ein standardisiertes Screening für die Bedürfnisse in den Bereichen der unterstützenden, psychoonkologischen oder sozialen Betreuung sollte somit für alle Krebspatient\*innen obligatorisch sein, unabhängig von der Frage, ob ihre Behandlung als potenziell kurativ angesehen wird oder nicht. Dies wäre im Rahmen der prospektiv erhobenen Patienten in der vorliegenden Studie ein interessanter Aspekt gewesen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

ICI sind seit wenigen Jahren in der Uroonkologie zugelassen. *Real-world* Erfahrung zu Nutzen und Risiken bei neuartigen Nebenwirkungen liegt kaum vor. Zudem stehen bisher kaum potenzielle klinisch prädiktive Marker zur Verfügung, welche Therapieentscheidungen bei fortgeschrittenen urologischen Tumorerkrankungen erleichtern können.

In einer kombinierten retro- und prospektiven Analyse wurden an zwei Krankenhäusern in Deutschland von 2016-2021 Patient\*innen erfasst, die aufgrund eines metastasierten NCC oder UCA eine ICI-Therapie erhielten. Es wurde das radiologische Ansprechen, das PFS sowie Nebenwirkungen, die zu einer Therapieunterbrechung führten, erhoben. Das onkologische Ansprechen wurde den Zulassungsstudien gegenübergestellt und in einer uni- und multivariablen Analyse wurden klinisch prädiktive Marker ermittelt.

1185 ICI-Zyklen wurden bei 145 Patient\*innen (111 Männer (77%) und 34 Frauen (23%)) appliziert. 64 (44,1 %) Patient\*innen mit NCC und 81 (55,9 %) Patient\*innen mit UCA erhielten eine ICI-Therapie. ICI-assoziierte Nebenwirkungen mit der Notwendigkeit einer Therapieunterbrechung wurden bei 17,2 % der NCC- und 20,9 % der UCA-Patient\*innen beobachtet. Hierbei handelte es sich am häufigsten um renale (5,5%: Nephritis) und gastrointestinale (4,8%: Kolitis, Diarrhoe) Nebenwirkungen. 22 (15,1%) Patient\*innen mussten deshalb hospitalisiert werden. Von 141 Patient\*innen mit Verlaufsbildgebung wurde ein objektives Ansprechen bei 21,3% (n=13) der Patient\*innen mit NCC und 20,0% (n=16) mit UCA beobachtet (mediane Ansprechdauer 14,9 Monate). Das PFS betrug bei Patient\*innen mit NCC im Median 5,3 Mo und UCA 4,8 Mo.

In der multivariablen Analyse konnten für die Gesamtkohorte eine NLR  $\geq 3$  (OR 0,31;  $p = 0,023$ ) und ein CRP-Wert  $> 10$  mg/L (OR 0,31;  $p = 0,014$ ), für die UCA Gruppe ein ECOG-Performance-Score  $\geq 2$  ( $p = 0,04$ ), sowie Lebermetastasen ( $p = 0,037$ ) und für die NCC Kohorte ein Albuminwert  $< 35$  g/L als leicht verfügbare prädiktive Marker für ein schlechteres PFS ermittelt werden.

Diese *real-world* Erfahrung kann die patient\*innen-zentrierte Beratung in der Therapieentscheidung unterstützen. Weitere Studien zu prädiktive Parameter sind notwendig. Therapieunterbrechungen sind häufig und das Nebenwirkungsspektrum erfordert eine interdisziplinäre Behandlung.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Chen, D. S., & Mellman, I. (2017). Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*, *541*(7637), 321–330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
- [2] Bedke, J., Stühler, V., Todenhöfer, T., & Stenzl, A. (2018). Mode of action, new targets and potential biomarkers in modern immunotherapy. *Urologe*, *57*(11), 1301–1308. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0787-z>
- [3] De Visser, K. E., Eichten, A., & Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*, *6*(1), 24–37. <https://doi.org/10.1038/nrc1782>
- [4] Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, ... Urba, W. J. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*, *363*(8), 711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- [5] Schadendorf, D., Hodi, F. S., Robert, C., ... Wolchok, J. D. (2015). Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *33*(17), 1889–1894. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>
- [6] Bernard-Tessier, A., Baldini, C., Martin, P., ... Massard, C. (2018). Outcomes of long-term responders to anti-programmed death 1 and anti-programmed death ligand 1 when being rechallenged with the same anti-programmed death 1 and anti-programmed death ligand 1 at progression. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, *101*, 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.005>
- [7] Hodi, F. S., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., ... Wolchok, J. D. (2018). Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *19*(11), 1480–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9)
- [8] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., ... KEYNOTE-407 Investigators (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*, *379*(21), 2040–2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>
- [9] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., ... Brahmer, J. R. (2019). Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *37*(7), 537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>
- [10] Bedke, J., Todenhöfer, T., & Stenzl, A. (2018). Immuncheckpointinhibition beim metastasierten Urothelkarzinom [Immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial carcinoma]. *Aktuelle Urologie*, *49*(2), 178–186. <https://doi.org/10.1055/a-0581-4395>

- [11] Postow, M. A., Callahan, M. K., & Wolchok, J. D. (2015). Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(17), 1974–1982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358>
- [12] Bedke, J., Stühler, V., Stenzl, A., & Brehmer, B. (2018). Immunotherapy for kidney cancer: status quo and the future. *Current opinion in urology*, 28(1), 8–14. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000466>
- [13] Popovic, L. S., Matovina-Brko, G., & Popovic, M. (2017). Checkpoint inhibitors in the treatment of urological malignancies. *ESMO open*, 2(2), e000165. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000165>
- [14] Zentrum für Krebsregisterdaten. Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2020. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html) [Stand: 25.09.2021]
- [15] Medina-Rico, M., Ramos, H. L., Lobo, ... Prada, J. G. (2018). Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 12(3), E154–E162. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4464>
- [16] Vasudev, N. S., Wilson, M., Stewart, G. D., ... Banks, R. E. (2020). Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ open*, 10(5), e035938. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035938>
- [17] Kabaria, R., Klaassen, Z., & Terris, M. K. (2016). Renal cell carcinoma: links and risks. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 9, 45–52. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S75916>
- [18] Grimm, M. O., Doehn, C., & Krege, S. (2020). Nierenzellkarzinom [Renal cell carcinoma]. *Der Urologe. Ausg. A*, 59(2), 133–134. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01130-y>
- [19] Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., ... Bex, A. (2019). European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European urology*, 75(5), 799–810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>
- [20] Bex, A., Mulders, P., Jewett, M., ... Haanen, J. (2019). Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 5(2), 164–170. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543>
- [21] Cohen, H. T., & McGovern, F. J. (2005). Renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*, 353(23), 2477–2490. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043172>
- [22] Negrier, S., Escudier, B., Lasset, C., ... Tursz, T. (1998). Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *The New England journal of medicine*, 338(18), 1272–1278. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381805>

- [23] Bedke, J., Gauler, T., Grünwald, V., ... Miller, K. (2017). Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World journal of urology*, 35(2), 179–188. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1868-5>
- [24] Yang, J. C., Hughes, M., Kammula, U., ... Rosenberg, S. A. (2007). Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)*, 30(8), 825–830. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e318156e47e>
- [25] Motzer, R. J., Escudier, B., George, S., ... Tannir, N. M. (2020). Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*, 126(18), 4156–4167. <https://doi.org/10.1002/cncr.33033>
- [26] Albiges, L., Tannir, N. M., Burotto, M., ... Motzer, R. J. (2020). Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*, 5(6), 1–10. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001079>
- [27] Powles, T., Plimack, E. R., Soulières, D., ... Rini, B. I. (2020). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(12), 1563–1573. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8)
- [28] Mickisch, G., Peters, I., Grüllich, C., ... Doehn, C. (2020). Immuntherapie und Tyrosinkinaseinhibitoren beim metastasierten Nierenzellkarzinom in der First-line-Therapie – Wann welche Strategie? [Immunotherapy and tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma-Which strategy when?]. *Der Urologe. Ausg. A*, 59(12), 1504–1511. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01320-8>
- [29] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de> [Stand: 25.09.2021]
- [30] Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch- Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2017. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2017-007>
- [31] Remzi, M., et al., *Urothelkarzinom der Nieren und Harnleiter*, in *Die Urologie*, M.S. Michel, et al., Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. S. 395-408.
- [32] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [33] Aristides, M., Von Der Maase, H., Roberts, ... Bhalla, S. (2005). Determining patient preferences for improved chemotoxicity during treatment for advanced bladder cancer. *European journal of cancer care*, 14(2), 141–142. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00521.x>

- [34] Bellmunt, J., von der Maase, H., Mead, G. M., ... de Wit, R. (2012). Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(10), 1107–1113. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6979>
- [35] De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G., ... Sylvester, R. (2012). Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(2), 191–199. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>
- [36] Niegisch, G., Fimmers, R., Siener, R., ... German Association of Urological Oncology Bladder Cancer Group (2011). Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *European urology*, 60(5), 1087–1096. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.063>
- [37] Bellmunt, J., Théodore, C., Demkov, T., ... von der Maase, H. (2009). Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(27), 4454–4461. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534>
- [38] Vuky, J., Balar, A. V., Castellano, D., ... Plimack, E. R. (2020). Long-term outcomes in KEYNOTE-052: Phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38(23), 2658–2666. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01213>
- [39] Galsky, M. D., Sacci, A., Szabo, P. M., ... Sharma, P. (2020). Nivolumab in Patients with Advanced Platinum-resistant Urothelial Carcinoma: Efficacy, Safety, and Biomarker Analyses with Extended Follow-up from CheckMate 275. *Clinical Cancer Research*, 26(19), 5120–5128. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-4162>
- [40] Fuhrmann, C., Struck, J. P., Ivanyi, P., ... von Klot, C. A. J. (2020). Checkpoint Inhibition for Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy—Real-World Clinical Impressions and Comparative Review of the Literature. *Frontiers in Oncology*, 10(May), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00808>
- [41] Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., ... Galsky, M. D. (2017). Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(3), 312–322. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)
- [42] Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., ... KEYNOTE-045 Investigators (2017). Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The*

- New England journal of medicine*, 376(11), 1015–1026.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>
- [43] Pignot, G., & Houede, N. (2019). Immunothérapie en urologie: principes et résultats [Immunotherapy in urology: Concept and results]. *Progres en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*, 29(15), 922–928. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.08.267>
- [44] Powles, T., Park, S. H., Voog, E., ... Grivas, P. (2020). Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 383(13), 1218–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>
- [45] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., ... PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- [46] Oppel-Heuchel, H., & Grimm, M. O. (2016). Therapiemonitoring und Nebenwirkungsmanagement bei PD-1/PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibition. *Urologe*, 55(5), 677–690. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0109-2>
- [47] Hopkins, A. M., Rowland, A., Kichenadasse, G., ... Sorich, M. J. (2017). Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *British journal of cancer*, 117(7), 913–920. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.274>
- [48] Delyon, J., Mateus, C., Lefeuvre, D., ... Robert, C. (2013). Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(6), 1697–1703. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt027>
- [49] Ku, G. Y., Yuan, J., Page, D. B., ... Wolchok, J. D. (2010). Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. *Cancer*, 116(7), 1767–1775. <https://doi.org/10.1002/cncr.24951>
- [50] Martens, A., Wistuba-Hamprecht, K., Geukes Foppen, M., ... Weide, B. (2016). Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(12), 2908–2918. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2412>
- [51] Simeone, E., Gentilcore, G., Giannarelli, D., ... Ascierto, P. A. (2014). Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 63(7), 675–683. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1545-8>
- [52] Weide, B., Martens, A., Hassel, J. C., ... Wolchok, J. D. (2016). Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clinical cancer*

- research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(22), 5487–5496. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0127>
- [53] Ferrucci, P. F., Ascierto, P. A., Pigozzo, J., ... Martinoli, C. (2016). Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(4), 732–738. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw016>
- [54] Diem, S., Kasenda, B., Spain, L., ... Larkin, J. (2016). Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *British journal of cancer*, 114(3), 256–261. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.467>
- [55] Ni, X. F., Wu, J., Ji, M., ... Wu, C. P. (2018). Effect of C-reactive protein/albumin ratio on prognosis in advanced non-small-cell lung cancer. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 14(6), 402–409. <https://doi.org/10.1111/ajco.13055>
- [56] De Giorgi, U., Procopio, G., Giannarelli, D., ... Sternberg, C. N. (2019). Association of Systemic Inflammation Index and Body Mass Index with Survival in Patients with Renal Cell Cancer Treated with Nivolumab. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 25(13), 3839–3846. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3661>
- [57] Heppt, M. V., Heinzerling, L., Kähler, K. C., ... Berking, C. (2017). Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 82, 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.038>
- [58] Rini, B. I., Plimack, E. R., Stus, V., ... KEYNOTE-426 Investigators (2019). Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 380(12), 1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>
- [59] Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., ... CheckMate 214 Investigators (2018). Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 378(14), 1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
- [60] Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., ... CheckMate 025 Investigators (2015). Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 373(19), 1803–1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
- [61] Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., ... KEYNOTE-045 Investigators (2017). Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 376(11), 1015–1026. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>
- [62] Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., ... Galsky, M. D. (2017). Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a

- multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(3), 312–322. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7)
- [63] Balar, A. V., Castellano, D., O'Donnell, P. H., ... Bellmunt, J. (2017). First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 18(11), 1483–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
- [64] Mamdani, M., Sykora, K., Li, P., ... Anderson, G. M. (2015). Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7497), 960–962. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7497.960>
- [65] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., ... Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 45(2), 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- [66] Mathis, S., & Gartlehner, G. (2008). Kohortenstudien [Cohort studies]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 158(5-6), 174–179. <https://doi.org/10.1007/s10354-008-0516-0>
- [67] Kennedy-Martin, T., Curtis, S., Faries, D., ... Johnston, J. (2015). A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*, 16(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1023-4>
- [68] Ma, V. T., Su, C. T., Hu, M., ... Alva, A. S. (2021). Characterization of outcomes in patients with advanced genitourinary malignancies treated with immune checkpoint inhibitors. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 39(7), 437.e1-437.e9. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.01.006>
- [69] Sonpavde, G., Manitz, J., Gao, C., ... Pond, G. R. (2020). Five-Factor Prognostic Model for Survival of Post-Platinum Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving PD-L1 Inhibitors. *The Journal of Urology*, 204(6), 1173–1179. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001199>
- [70] Rini, B. I., Plimack, E. R., Stus, V., ... Powles, T. (2019). Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380(12), 1116–1127. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1816714>
- [71] Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., ... Escudier, B. (2018). Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 378(14), 1277–1290. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712126>
- [72] Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., ... Sharma, P. (2015). Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 373(19), 1803–1813. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510665>
- [73] Bilen, M. A., Shabto, J. M., Martini, D. J., ... Harvey, R. D. (2019). Sites of metastasis and association with clinical outcome in advanced stage cancer patients treated with immunotherapy. *BMC cancer*, 19(1), 857. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6073-7>

- [74] Tumei, P. C., Hellmann, M. D., Hamid, O., ... Daud, A. (2017). Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer immunology research*, 5(5), 417–424. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0325>
- [75] Kitadai, R., Okuma, Y., Hakozaki, T., Hosomi, Y. (2020). The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer with liver metastases. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 146(3), 777–785. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03104-w>
- [76] Lu, L. C., Hsu, C., Shao, Y. Y., ... Cheng, A. L. (2019). Differential Organ-Specific Tumor Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *Liver cancer*, 8(6), 480–490. <https://doi.org/10.1159/000501275>
- [77] Li, F., & Tian, Z. (2013). The liver works as a school to educate regulatory immune cells. *Cellular & molecular immunology*, 10(4), 292–302. <https://doi.org/10.1038/cmi.2013.7>
- [78] [https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv\\_spitzenverband/presse/zahlen\\_und\\_grafiken/gkv\\_kennzahlen/gkv\\_kennzahlen.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen/gkv_kennzahlen.jsp) [Stand: 22.09.2022]
- [79] <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ReportsBudgets/UCM591976.pdf> [Stand: 22.09.2022]
- [80] Ludwig W. D., Schildmann J. (2015). Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen. Ursachen, Lösungsansätze und medizinethische Herausforderungen. *Onkologie (Berl)* 21:708–716. <https://doi.org/10.1007/s00761-015-2958-5>
- [81] [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_60481.html](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_60481.html) [Stand: 22.09.2022]
- [82] European Medicines Agency. (2020). Guideline on registry-based studies. <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-registry-based-studies-scientific-guideline> [Stand: 25.09.2022]
- [83] European Medicines Agency. (2018). Real world evidence (RWE) – an introduction; how is it relevant for the medicines regulatory system? [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-real-world-evidence-rwe-introduction-how-it-relevant-medicines-regulatory-system-emas\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-real-world-evidence-rwe-introduction-how-it-relevant-medicines-regulatory-system-emas_en.pdf) [Stand: 25.09.2022]
- [84] Ishihara, H., Nemoto, Y., Nakamura, K., ... Tanabe, K. (2021). Prognostic Impact of Early Treatment Interruption of Nivolumab Plus Ipilimumab Due to Immune-Related Adverse Events as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institution Retrospective Study. *Targeted oncology*, 16(4), 493–502. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00825-2>
- [85] Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., ... Tannir, N. M. (2020). Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of

- a randomized phase 3 clinical trial. *Journal for immunotherapy of cancer*, 8(2), e000891. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000891>
- [86] Libert, C., & Dejager, L. (2014). How steroids steer T cells. *Cell reports*, 7(4), 938–939. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.041>
- [87] Arbour, K. C., Mezquita, L., Long, N., ... Hellmann, M. D. (2018). 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(28), 2872–2878. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0006>
- [88] Maher, V. E., Fernandes, L. L., Weinstock, C., ... Pazdur, R. (2019). Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(30), 2730–2737. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00318>
- [89] Horvat, T. Z., Adel, N. G., Dang, T. O., ... Chapman, P. B. (2015). Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(28), 3193–3198. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8448>
- [90] Khaki, A. R., Li, A., Diamantopoulos, L. N., ... Grivas, P. (2020). Impact of performance status on treatment outcomes: A real-world study of advanced urothelial cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer*, 126(6), 1208–1216. <https://doi.org/10.1002/cncr.32645>
- [91] Khaki, A. R., Glisch, C., & Petrillo, L. A. (2021). Immunotherapy in Patients With Poor Performance Status: The Jury Is Still Out on This Special Population. *JCO oncology practice*, 17(9), 583–586. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00397>
- [92] Ruiz-Bañobre, J., Molina-Díaz, A., Fernández-Calvo, O., ... Anido-Herranz, U. (2021). Rethinking prognostic factors in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in the immune checkpoint blockade era: a multicenter retrospective study. *ESMO Open*, 6(2), 100090. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100090>
- [93] Pires da Silva, I., Ahmed, T., Reijers, I. L. M., ... Long, G. V. (2021). Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet. Oncology*, 22(6), 836–847. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00097-8)
- [94] Gide, T. N., Pires da Silva, I., Quek, C., ... Wilmott, J. S. (2021). Clinical and Molecular Heterogeneity in Patients with Innate Resistance to Anti-PD-1 +/- Anti-CTLA-4 Immunotherapy in Metastatic Melanoma Reveals Distinct Therapeutic Targets. *Cancers*, 13(13), 3186. <https://doi.org/10.3390/cancers13133186>
- [95] Tumeu, P. C., Hellmann, M. D., Hamid, O., ... Daud, A. (2017). Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma

- and NSCLC. *Cancer immunology research*, 5(5), 417–424. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0325>
- [96] Sacdalan, D. B., Lucero, J. A., Sacdalan, D. L. (2018). Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, 11, 955–965. <https://doi.org/10.2147/OTT.S153290>
- [97] Oliver, A. J., Lau, P. K. H., Unsworth, A. S., ... Slaney, C. Y. (2018). Tissue-Dependent Tumor Microenvironments and Their Impact on Immunotherapy Responses. *Frontiers in immunology*, 9, 70. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00070>
- [98] Pires da Silva, I., Lo, S., Quek, C., ... Menzies, A. M. (2020). Site-specific response patterns, pseudoprogression, and acquired resistance in patients with melanoma treated with ipilimumab combined with anti-PD-1 therapy. *Cancer*, 126(1), 86–97. <https://doi.org/10.1002/cncr.32522>
- [99] Horst, A. K., Neumann, K., Diehl, L., Tiegs, G. (2016). Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells. *Cellular & molecular immunology*, 13(3), 277–292. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.112>
- [100] Keung, E. Z., & Gershenwald, J. E. (2018). The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert review of anticancer therapy*, 18(8), 775–784. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1489246>
- [101] Liu, R., Cao, J., Gao, X., ... Wang, Z. (2016). Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(10), 14083–14088. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5228-2>
- [102] Zhang, Z., Zhang, F., Yuan, F., ... Wang, J. (2020). Pretreatment hemoglobin level as a predictor to evaluate the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 12, 1758835920970049. <https://doi.org/10.1177/1758835920970049>
- [103] Winkler, E. C., Reiter-Theil, S., Lange-Rieß, D., ... Hiddemann, W. (2009). Patient involvement in decisions to limit treatment: The crucial role of agreement between physician and patient. *Journal of Clinical Oncology*, 27(13), 2225–2230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.9515>
- [104] Bestvina, C. M., & Polite, B. N. (2017). Implementation of advance care planning in oncology: A review of the literature. *Journal of Oncology Practice*, 13(10), 657–662. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.021246>
- [105] Wang, D. Y., Salem, J. E., Cohen, J. V., ... Johnson, D. B. (2018). Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 4(12), 1721–1728. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>

- [106] Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., ... Larkin, J. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*, 377(14), 1345–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
- [107] Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., ... Wolchok, J. D. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*, 373(1), 23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
- [108] Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., ... Hodi, F. S. (2022). Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(2), 127–137. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02229>
- [109] Tumeu, P. C., Hellmann, M. D., Hamid, O., ... Daud, A. (2017). Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer immunology research*, 5(5), 417–424. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0325>
- [110] Voogt, E., van der Heide, A., Rietjens, J. A., ... van der Maas, P. J. (2005). Attitudes of patients with incurable cancer toward medical treatment in the last phase of life. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(9), 2012–2019. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.104>
- [111] Laryionava, K., Sklenarova, H., Heußner, P., ... Winkler, E. C. (2014). Cancer patients' preferences for quantity or quality of life: German translation and validation of the quality and quantity questionnaire. *Oncology research and treatment*, 37(9), 472–478. <https://doi.org/10.1159/000366250>
- [112] Oczkowski, S. J., Chung, H. O., Hanvey, L., ... You, J. J. (2016). Communication Tools for End-of-Life Decision-Making in Ambulatory Care Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 11(4), e0150671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150671>
- [113] Ferrell, B. R., Temel, J. S., Temin, S., ... Smith, T. J. (2017). Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(1), 96–112. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.1474>
- [114] Koedoot, C. G., de Haan, R. J., Stiggelbout, A. M., ... de Haes, J. C. (2003). Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preference and choice. *British journal of cancer*, 89(12), 2219–2226. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601445>
- [115] Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., ... Lynch, T. J. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, 363(8), 733–742. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000678>

- [116] Glisch, C., Saeidzadeh, S., Snyders, T., ... Lyckholm, L. (2020). Immune Checkpoint Inhibitor Use Near the End of Life: A Single-Center Retrospective Study. *Journal of palliative medicine*, 23(7), 977–979. <https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0383>
- [117] Khaki, A. R., Chennupati, S., Fedorenko, C., ... Shankaran, V. (2021). Utilization of Systemic Therapy in Patients With Cancer Near the End of Life in the Pre- Versus Postimmune Checkpoint Inhibitor Eras. *JCO oncology practice*, 17(11), e1728–e1737. <https://doi.org/10.1200/OP.20.01050>
- [118] Yeh, J. C., Knight, L. S., Kane, J., ... Smith, T. J. (2019). Has There Been a Shift in Use of Subacute Rehabilitation Instead of Hospice Referral Since Immunotherapy Has Become Available?. *Journal of oncology practice*, 15(10), e849–e855. <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00044>
- [119] Schuler U. S. (2019). Early Integration of Palliative and Oncological Care: Con. *Oncology research and treatment*, 42(1-2), 19–24. <https://doi.org/10.1159/000495699>

## 7 EIGENE PUBLIKATION

**Burger, R.**, Jarczyk, J., Westhoff, N., ... **von Hardenberg, J.** (2022). Immuntherapien in der Uroonkologie: Ansprechen und Therapieunterbrechungen durch Nebenwirkungen in einer bizenrischen Real-world-Analyse [Immunotherapy in urologic oncology: Response and treatment interruptions due to adverse events in a bicentric real-world analysis]. *Urologie (Heidelberg, Germany)*, 61(7), 759–766. <https://doi.org/10.1007/s00120-022-01793-9>

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname:	Ralph Burger
Geburtsdatum:	13.03.1988
Geburtsort:	Heidelberg
Familienstand:	verheiratet
Vater:	Klaus Burger
Mutter:	Christiane Burger

### SCHULISCHER WERDEGANG

1994 – 1998	Dalberg Grundschule Ladenburg
1998 – 2007	Carl-Benz-Gymnasium Ladenburg
22.06.2007	Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2013/14	Beginn des Studiums (Humanmedizin) An der Universität Heidelberg Fakultät Mannheim
03. Sep. 2015	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
15. Okt. 2018	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
02. Dez. 2019	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

### BERUFLICHER WERDEGANG

09. Dez. 2019	Approbation als Arzt
01. Januar. 2020	Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Urologie in der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim

## 9 DANKSAGUNG

Herrn apl. Prof. Dr. med. Jost von Hardenberg danke ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, sowie für seine stetige Unterstützung und seinen fachlichen Rat, der bei zahlreichen Fragen stets die Ruhe bewahrte, mir konstruktives Feedback gab und immer ein offenes Ohr für mich hatte. Ich bin ihm sehr dankbar für die Zeit, die er sich für mich genommen hat, und ich hätte mir keinen besseren Betreuer für diese Arbeit vorstellen können.

Ebenso danke ich Frau Britta Grüne, die mich zu Beginn mit viel Geduld in Softwaregrundlagen verschiedener Statistikprogramme einführte.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Prof. Weiß bedanken, die mir schnell und unkompliziert bei kleinen Unstimmigkeiten in der Multivariablen Analyse zur Seite stand.

Der urologischen Klinik des Klinikums Ludwigshafen, insbesondere Herrn Prof. Müller und Frau Dr. med. Petra Unglaub, danke ich für die Bereitstellung sämtlicher Daten, ihre Hilfsbereitschaft und Organisation, bei deutlichen erschwerten Bedingungen zu Zeiten einer Pandemie.

Meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, möchte ich ganz besonders herzlich danken für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums. Meiner Ehefrau Zoë danke ich von ganzem Herzen für ihre uneingeschränkte Unterstützung, ihre Liebe und Motivation.