

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation immunvermittelter Nebenwirkungen, psychosozialer Probleme,
Tumor-assoziiertes Fatigue und der Lebensqualität unter Therapie
mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanna Miéville
aus Bremerhaven

Datum der Promotion: 17.9.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis.....	8
Abstrakt.....	9
Abstract.....	10
1 Einleitung	11
1.1 Immuntherapie	11
1.2 Wie entgehen Krebszellen dem Immunsystem?	12
1.3 Wirkungsweise von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI).....	14
1.3.1 Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4).....	15
1.3.2 Programmed cell death 1 und programmed cell death ligand 1 (PD-1/PD-L1) ..	16
1.4 Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs).....	18
1.4.1 Schweregrade der irAEs	19
1.4.2 Entstehungsmechanismen der irAEs.....	20
1.4.3 Medikamentenspezifische Unterschiede der irAEs	21
1.4.4 Sicherheit und Ausblick.....	23
1.4.5 Therapie der irAEs	24
1.5 Tumor-assoziierte Fatigue (CRF).....	27
1.5.1 Definition und Epidemiologie der Tumor-assoziierten Fatigue.....	27
1.5.2 Diagnostik und Assessment der Tumor-assoziierten Fatigue.....	28
1.5.3 Therapie der Tumor-assoziierten Fatigue.....	30
1.5.4 Tumor-assoziierte Fatigue unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren	32
1.6 Psychosoziale Komorbiditäten.....	34
1.6.1 Distress.....	34
1.6.2 Depressionen	36
1.6.3 Wechselwirkungen von Fatigue und Depressionen	37
1.7 Lebensqualität.....	38
1.7.1 Definition von Lebensqualität.....	38
1.7.2 Messinstrumente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL)	39
1.7.3 Lebensqualität unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren	40

1.7.4	Wechselwirkungen von Fatigue und Lebensqualität	40
1.8	Fragestellung	41
2	Methoden	42
2.1	Ethische Grundsätze	42
2.2	Studiendesign	42
2.3	Stichprobe	42
2.4	Datenerhebung	43
2.4.1	Distress-Thermometer (DT)	44
2.4.2	MIDOS ²	44
2.4.3	Immunvermittelte Nebenwirkungen	45
2.4.4	PHQ-9	45
2.4.5	EORTC QLQ-C30	46
2.4.6	Fatigue-Assessment	48
2.4.7	Erwartungen	48
2.4.8	Informationsquellen	49
2.5	Datenmanagement	49
2.6	Statistische Auswertung	49
3	Ergebnisse	51
3.1	Charakteristika der Teilnehmenden	51
3.2	Vergleich der erhobenen Parameter	55
3.2.1	Therapie mit ICI führt zu keinen signifikanten Änderungen des Distress	55
3.2.2	Signifikanter Anstieg der Symptombelastung in den ersten 12 Wochen	56
3.2.3	Signifikanter Anstieg der Fatigue in den ersten 12 Wochen	58
3.2.4	Keine Zunahme der depressiven Symptomatik trotz Korrelation mit CRF	60
3.2.5	Konstante Bewertung der HRQoL in den ersten 12 Wochen	62
3.2.6	irAEs führen zu höherer Belastung und Zunahme klinischer Beschwerden	66
3.3	Korrelationsanalyse und lineare Regression	68
3.3.1	Signifikante Korrelationen von Lebensqualität mit LASA, PHQ-9 und DT	68
3.3.2	CRF und Distress sind signifikante Prädiktoren für die Lebensqualität	70
3.4	Informationen und Erwartungen an die Therapie	73
3.4.1	Informationsquellen und -arten	73
3.4.2	Erwartungen	73

4	Diskussion.....	77
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	77
4.2	Diskussion der Methoden	77
4.3	Diskussion der Ergebnisse	79
5	Literaturverzeichnis.....	88
6	Appendix.....	100
6.1	Appendix I Distress-Thermometer.....	100
6.2	Appendix II MIDOS ²	101
6.3	Appendix III PHQ-9	102
6.4	Appendix IV Linear Analogue Self-Assessment (LASA).....	103
6.5	Appendix V Fatigue-Kriterien.....	103
6.6	Appendix VI EORTC QLQ-C30	104
7	Eidesstattliche Versicherung.....	106
8	Lebenslauf	107
9	Danksagung.....	108

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	-	Abbildung
AE	-	Adverse event/Nebenwirkung
APC	-	Antigen-presenting cell/antigenpräsentierende Zelle
BFI	-	Brief Fatigue Inventory
CBT	-	Cognitive behavioral therapy/kognitive Verhaltenstherapie
CD	-	Cluster of Differentiation
CFS	-	Chronic Fatigue Syndrome/Chronisches Fatigue-Syndrome
CRF	-	Cancer related Fatigue/Tumor-assoziierte Fatigue
CRP	-	C-reaktives Protein
CRS	-	Cytokine release syndrome
CTCAE	-	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTL	-	Cytotoxic T lymphocyte/cytotoxische T-Zelle
CTLA-4	-	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DC	-	Dendritic cell/dendritische Zelle
dMMR	-	Deficient mismatch repair
DNA	-	Desoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
DRESS	-	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms/Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen
DSM	-	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DT	-	Distress-Thermometer
EMA	-	European Medicines Agency/Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC QLQ-C30	-	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
ESMO	-	European Society for Medical Oncology
FACT-F	-	Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue
FDA	-	U.S. Food and Drug Administration
HLA	-	Human leukocyte antigen/humane Leukozytenantigene
HRQoL	-	Health-Related Quality of Life/gesundheitsbezogene Lebensqualität
i.d.R.	-	in der Regel
ICI	-	Immunecheckpoint-Inhibitoren
IFN	-	Interferon
Ig	-	Immunglobulin
IL	-	Interleukin
IQR	-	Interquartile range/Interquartilsabstand
irAE	-	Immune-related adverse events/immunvermittelte Nebenwirkungen
LASA	-	Linear Analogue Self-Assessment
m	-	männlich
Max	-	Maximum
Med	-	Median
MHC-I, -II	-	Major histocompatibility complex/Haupthistokompatibilitätskomplex I und II
MIDOS ²	-	Minimale Dokumentationssystem (Version 2010)
Min	-	Minimum

miss	-	missings/missing values/fehlende Werte
MSI-H	-	Microsatellite instability-high
n	-	Anzahl
NCCN	-	National Comprehensive Cancer Network
NCI	-	National Cancer Institute
NF- κ B	-	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NIH	-	National Institute of Health
NRS	-	Numerischen Ratingskala
NSCLC	-	Non-small cell lung carcinoma/nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OP	-	Operation
OS	-	Overall survival/Gesamtüberleben
PD-1	-	Programmed cell death 1
PD-L1	-	Programmed cell death 1 ligand 1
PD-L2	-	Programmed cell death 1 ligand 2
PFS	-	Progression free survival/progressionsfreies Überleben
PHQ-9	-	Patient Health Questionnaire-9
PHQ-D	-	Patient Health Questionnaire/Gesundheitsfragebogen für Patienten
PRO	-	Patient reported outcomes
PROM	-	Patient reported outcomes measurements
PTBS	-	Posttraumatische Belastungsstörung
SCCHN	-	Squamous cell carcinoma of the head and neck/ Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs
SCLC	-	Small cell lung carcinoma/kleinzelliges Bronchialkarzinom
SITC	-	Society for Immunotherapy of Cancer
STD	-	Standardabweichung
Tab.	-	Tabelle
TCR	-	T cell receptor/ T-Zell-Rezeptor
TIL	-	Tumor-infiltrating lymphocyte/tumorinfiltrierende Lymphozyten
TME	-	Tumor microenvironment/Tumormikroumgebung
TNF- α	-	Tumonekrosefaktor- α
T _{reg}	-	T regulatory cells/regulatorische T-Zellen
U.S.	-	United States of America/Vereinigte Staaten von Amerika
VEGF	-	Vascular endothelial growth factor/vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
vs.	-	versus
w	-	weiblich
WHO	-	World Health Organisation/Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Spektrum des Organbefalls der irAEs	18
Abbildung 2: Behandlung der irAEs nach ESMO Patientenleitlinie	25
Abbildung 3: Übersicht über Ausscheidungsgründe und Anzahl der Teilnehmenden.	52
Abbildung 4: Absolute Häufigkeiten der Diagnosen (getrennt nach Geschlecht)	53
Abbildung 5: Boxplot der Fatigueschwere im Verhältnis zur globalen Lebensqualität	69
Abbildung 6: Informationsquellen aller Teilnehmenden (Mehrfachantworten möglich)	73
Abbildung 7: Erwartungen an die Therapie in der Follow-up-Gruppe (Zeitpunkt 1)	74
Abbildung 8: Erwartungen an die Therapie nach 12 Wochen (Zeitpunkt 2)	75
Abbildung 9: Einfluss der irAEs auf die Wahrnehmung der Therapie	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren in der EU	17
Tabelle 2: Psychische Komorbidität bei Krebserkrankungen.....	37
Tabelle 3: Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs	54
Tabelle 4: Distress der Follow-up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2.....	55
Tabelle 5: Distress der Gruppe „Einmalige Erhebung“	56
Tabelle 6: MIDOS Symptomintensitäten Follow up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2 (n = 24)	57
Tabelle 7: MIDOS Symptomintensitäten der Gruppe „Einmalige Erhebung“ (n = 24).....	58
Tabelle 8: LASA der Follow-up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2	58
Tabelle 9: Änderung LASA-Werte der Teilnehmenden von Zeitpunkt 1 → 2 (n = 24)	59
Tabelle 10: LASA der Gruppe „Einmalige Erhebung“	59
Tabelle 11: Kreuztabelle LASA/Fatigue Coalition (n = 47).....	60
Tabelle 12: Kreuztabelle LASA/ PHQ-9 (n = 50)	61
Tabelle 13: PHQ-9 der Follow-up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2.....	61
Tabelle 14: Änderung PHQ-9-Werte der Teilnehmenden von Zeitpunkt 1 → 2 (n = 24).....	62
Tabelle 15: PHQ-9 der Gruppe „Einmalige Erhebung“	62
Tabelle 16: Lebensqualitätsparameter der Follow-up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2 (n = 24).....	63
Tabelle 17: Abfall/Anstieg der Lebensqualitätsparameter von Zeitpunkt 1 zu 2 (n = 24)	64
Tabelle 18: Teilnehmenden unter/über Cut-off der HRQoL Zeitpunkt 1 und 2 (n = 24)	65
Tabelle 19: Lebensqualitätsparameter „Einmalige Erhebung“ (n = 24)	65
Tabelle 20: Kreuztabelle LASA/ irAEs (n = 24)	67
Tabelle 21: Vergleich der klinischen Parameter mit/ohne Auftreten von irAEs (n = 24)	67
Tabelle 22: Korrelation der Lebensqualitätsparameter mit LASA, PHQ-9, Distress.....	68
Tabelle 23: Univariate lineare Regression des global health status/QoL (n = 48)	70
Tabelle 24: Multivariate lineare Regression des global health status/QoL (n = 44)	71
Tabelle 25: Univariate lineare Regression der physical function (n = 49)	71
Tabelle 26: Multivariate lineare Regression der role function (n = 44)	72
Tabelle 27: Multivariate lineare Regression der emotional function (n = 43).....	72

Abstrakt

Einleitung: Die Entwicklung der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) hat zur Prognoseverbesserung vieler Krebsentitäten beigetragen, stellt die Behandelnden jedoch aufgrund der immunassoziierten Nebenwirkungen (irAEs) vor ganz neue Herausforderungen. Da viele Patientinnen und Patienten länger mit ihrer Krebserkrankung und z.T. weiteren chronischen Erkrankungen leben, gewinnen Aspekte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Tumor-assoziierte Fatigue (CRF) und psychosoziale Komorbiditäten immer mehr an Bedeutung. Wir analysierten deshalb in einem heterogenen Patientenpool die Interaktion von irAEs, HRQoL und CRF sowie psychosozialer Komorbiditäten unter Therapie mit ICI.

Methodik: Von November 2017 bis Dezember 2019 konnten 52 Tumorpatientinnen und -patienten, die mit einer ICI-Behandlung begannen oder länger als 12 Wochen behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Diese wurden entweder der Follow-up-Gruppe mit Erhebungen am Tag des Therapiebeginns und 12 Wochen später ($n = 28$) oder der Gruppe mit einmaliger Erhebung ($n = 24$) zugeordnet. Die Evaluation von irAEs, HRQoL, CRF, Distress und Depressionen erfolgte mittels standardisierten Selbsterhebungsfragebögen (u.a. EORTC QLQ-C30, LASA, Distress-Thermometer (DT), PHQ-9).

Ergebnisse: In der Follow-up-Gruppe kam es in den ersten zwölf Wochen nach Therapieinitiierung zu einer signifikanten Zunahme der CRF ($p = 0,045$). Der vermutete negative Einfluss auf die globale Lebensqualität blieb jedoch aus ($p = 0,507$). Die Daten der gesamten Studiengruppe zeigten dennoch eine Korrelation zwischen der Schwere der CRF und einer reduzierten globalen QoL ($p = 0,000509$). Es wurden negative Zusammenhänge zwischen den PHQ-9- und Distress-Werten und der HRQoL gefunden ($p = 0,000282$; $p = 0,000113$). Die lineare Regression identifizierte Distress als Prädiktor für die Subskalen globale Lebensqualität und emotionale Funktion sowie den LASA für die physische Funktion. Weiterhin stellten irAEs, welche bei 29,17% der Teilnehmenden auftraten, einen Risikofaktor für die Entwicklung einer abklärungsbedürftigen CRF dar ($p = 0,022$).

Schlussfolgerungen: Diese Arbeit stützt die Erkenntnis, dass CRF eine der Hauptnebenwirkungen der ICI ist. Wir konnten zudem zeigen, dass sie innerhalb der ersten drei Monate signifikant zunimmt. Unsere Ergebnisse identifizierten keinen Haupteinflussfaktor auf die CRF, sondern deuten vielmehr auf die Komplexität der Interaktionen hin. Es konnte außerdem die Multidimensionalität der HRQoL und deren Zusammenhang mit Fatigue, Distress und Depressionen unter Therapie mit ICI gezeigt werden. Dies legt, in Zusammenschau mit der Bedeutung der Lebensqualität als prognostischer Faktor für das Überleben, den repetitiven Einsatz der Screening-Tools LASA, DT und PHQ-9 im klinischen Alltag nahe. Diese ermöglichen die schnelle Messung verschiedener Aspekte der HRQoL. Es sollte weiterhin eine Sensibilisierung für die vielfältigen Erscheinungsformen der irAEs erfolgen, um eine angemessene Behandlung zu ermöglichen.

Abstract

Purpose: While the development of immune checkpoint inhibitors (ICI) has led to improved outcomes for several cancer entities, a broad spectrum of immune-related adverse events (irAE) represents new clinical challenges for oncologists. At the same time health related quality of life (HRQoL) and long-term side effects like cancer related fatigue (CRF) and psychosocial comorbidities gain more relevance in the cancer treatment. We therefore analyzed interactions between irAEs, HRQoL, CRF and psychosocial problems during immune checkpoint inhibition.

Methods: Between November 2017 and December 2019 we included 52 patients with solid malignancies which were right before treatment initiation or already treated longer than 12 weeks with ICI. The participants were divided into two groups: Follow-up group with assessments pre and after 12 weeks, second group with one assessment later than 12 weeks on treatment. For the focused evaluation of irAEs, HRQoL, CRF, depression and distress we chose a standardized self-assessment questionnaire that included i.a. EORTC QLQ-C30, LASA, Distress Thermometer (DT), PHQ-9.

Results: We observed a significant increase of CRF during the first 12 weeks after treatment initiation ($p = 0,045$). However, increased CRF had no negative impact on the global QoL in group 1 ($p = 0,507$). In the whole study population severity of CRF significantly correlated with a decreased HRQoL ($p = 0,000509$) nonetheless. The scores of PHQ-9 and DT also resulted in reduced HRQoL ($p = 0,000282$; $p = 0,000113$). The linear regression identified DT as a predictor for the subscale global QoL and emotional function as well as LASA for the physical functioning. In this study irAEs with a need for immune suppression occurred in 29,17% of patients and were identified as a risk factor for developing CRF ($p = 0,022$).

Conclusion: This survey supports previous studies that determined CRF as the most common irAE and showed a relevant increase of CRF during the first three months. Our study did not identify a single factor influencing CRF but rather emphasizes the complexity of interactions. Furthermore, it clarifies the multidimensionality of HRQoL and shows its correlations with CRF, distress and depression during ICI treatment. The significance of HRQoL as a prognostic factor for survival encourages the use of short screening tools like LASA and DT to improve standard cancer treatment, as they measure different aspects of HRQoL. In addition, medical staff needs to be sensitized for the manifestations of irAEs as it is indispensable for an appropriate treatment.

1 Einleitung

Die Entwicklung der Immuncheckpoint-Inhibitoren Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA-4), Anti-programmed cell death 1 (PD-1) und Anti-programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) Antikörper gehört zu den wichtigsten Meilensteinen der onkologischen Forschung der letzten Jahrzehnte. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) führten in verschiedenen Studien zu einem verlängerten Patientenüberleben im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien, sodass das Zulassungsspektrum kontinuierlich erweitert wird. Der immunologische Ansatz der Tumorbekämpfung bringt jedoch neuartige Nebenwirkungen mit sich und verlängert gleichzeitig die Überlebenschancen, was das Vorkommen von Langzeitnebenwirkungen erhöht und die Bewertung der Therapieeffektivität verändert. Ebenso nehmen lange nicht berücksichtigte Aspekte der Tumorerkrankung und -therapie, wie die Tumor-assoziierte Fatigue (CRF) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL), welche in Wechselwirkungen miteinander stehen, immer mehr an Bedeutung zu. Dies stellt behandelnde Ärztinnen und Ärzte sowie die Patientinnen und Patienten vor neue Herausforderungen. Der breite Einsatz der neuen Medikamentengruppe erfordert ein besseres Bewusstsein für die vielfältigen Erscheinungsformen der immunvermittelten Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Lebensqualität sowie die Schulung und Standardisierung von Diagnosestellung und Therapie.

1.1 Immuntherapie

Das Immunsystem verhindert im gesunden Organismus die Entstehung von Infektionskrankheiten, Autoimmunität und Allergien durch ein komplexes Zusammenspiel einer Vielzahl von Immunzellen sowie aktivierenden und inhibierenden Regulationsmechanismen.¹ Der Begriff Immuntherapie bezeichnet daher verschiedene Ansätze in der Krebstherapie, um durch Aktivierung oder Modifizierung des Immunsystems eine Eliminierung von Tumorzellen zu erreichen.² Wilhelm B. Coley beobachtete Ende des 19. Jahrhunderts die spontane Remission von Sarkomen in Patientinnen und Patienten, die ein Erysipel entwickelten und produzierte daraufhin aus inaktivierten Bakterienstämmen das Coley's Toxin. Dieses Serum injizierte er in Tumore und konnte bei einigen Patienten eine vollständige Remission erreichen. Coley gilt daher als Begründer der Immuntherapie. Trotz nachweisbaren Erfolge der ersten Immuntherapie wurde der Therapieansatz aufgrund eines unvollständigen Verständnisses der zugrundeliegenden Mechanismen nicht weiterverfolgt.³ Das Konzept der Immunaktivierung durch inaktivierte Bakterien wurde Ende der 1960er Jahre in Form der Tuberkulose-Impfung mit Bacillus Calmette-Guerin als Therapie bei nicht muskelinvasivem Blasenkrebs wieder aufgegriffen und bleibt bis heute als Therapieoption bestehen.⁴

Paul Ehrlich formulierte im Jahr 1909 als Erster die Hypothese, dass humane Zellen kontinuierlich entarten, das Tumorwachstum jedoch durch das Immunsystem eingedämmt wird bevor sich die Veränderungen klinisch manifestieren können.⁵ Erst ein halbes Jahrhundert später entwickelten Burnet und Thomas auf Grundlage von experimentellen Tumormodellen die Theorie der Immunüberwachung (immunosurveillance). Diese postulierte, dass entartete Zellen spezifische Antigene exprimieren und sie so durch das Immunsystem erkannt sowie anschließend gezielt zerstört werden können.⁶ Fehlende Belege für die Existenz von krebs-spezifischen Antigenen sowie unzureichende Möglichkeiten T-Lymphozyten in vitro zu kultivieren führten dazu, dass es noch einige Jahre dauerte bis weitere Fortschritte im Bereich der Immuntherapie erzielt werden konnten. Im Jahr 1994 beschrieben Boon et al., dass Krebszellen Antigene auf MHC-I-Proteinkomplexen präsentieren und diese von spezifischen CD8⁺-T-Zellen erkannt werden können.⁷ Die beobachtete T-Zellantwort war jedoch weder ausreichend für Immunität des Organismus gegenüber der Krebszellen noch konnte sie als Grundlage für eine mögliche Therapie dienen. Durch intensive Forschung in den 1990er Jahren konnten Belege für die Theorie der Immunüberwachung gesammelt werden, was zur Entwicklung des Konzeptes des immunoediting führte, welches die komplexere Interaktion des Immunsystems und des Tumors beleuchtet.⁸ Die Mechanismen hinter der ineffektiven Eliminierung der Krebszellen durch das Immunsystem konnten in den letzten Jahren durch Forschung an menschlichen Krebszellen belegt werden. Die Immunregulation wird laut aktuellem Forschungsstand hauptsächlich durch eine Hemmung der T-Lymphozyten mittels Aktivierung von sogenannten Checkpoints in den Lymphknoten und in der Tumorumgebung (immunostat) ausgelöst.⁹ Diese Annahmen beruhen weiterhin auf der Erkenntnis, dass Tumore nicht nur aus einer Ansammlung entarteter Zellen bestehen, sondern durch eine Interaktion zwischen Krebszellen und nicht malignen Zellen formiert werden, was als tumor microenvironment (TME) bezeichnet wird. Zu den rekrutierten Zellen, die wichtige Funktionen im TME einnehmen, gehören neben Zellen des Immunsystems, tumoreigene Blut- und Lymphgefäße, Fibroblasten, Perizyten und Adipozyten.¹⁰ Die Forschungserkenntnisse bezüglich der Mechanismen der Inhibierung der T-Zellen führten zur Entwicklung der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

1.2 Wie entgehen Krebszellen dem Immunsystem?

Das komplexe Zusammenspiel von Immunüberwachung und Tumorwachstum kann in drei Abschnitte eingeteilt werden – die Eliminierungs-, Gleichgewichts- und Entkommensphase. In der Eliminierungsphase, die früher als Immunüberwachung (immunosurveillance) beschrieben wurde, werden die Tumorzellen vom Immunsystem eliminiert. Wenn die Tumorzellen jedoch nicht vollständig beseitigt werden, entstehen in der Gleichgewichtsphase Zellvarianten, die dem Immunsystem besser entgehen können. Die ständige Veränderung ihrer genetischen

Eigenschaften durch Selektionsdruck und/oder zufällige Mutationen wird als immunoediting bezeichnet. Die Entkommensphase ist erreicht, wenn eine Tumorzellvariante nicht mehr vom Immunsystem erkannt wird, weiterwächst und klinisch nachweisbar wird.¹¹

Die tumorinduzierten Abwehrmechanismen lassen sich anhand des von Mellman et al. beschriebene Krebs-Immunitäts-Zyklus nachvollziehen.¹² Dieser zyklische Vorgang erläutert die Entstehung einer anti-tumorösen hauptsächlich von T-Zellen dominierten Immunantwort und geht dabei auf die einzelnen Schritte von der Entdeckung bis zur Eliminierung der Krebszellen ein. Der Zyklus wird in sieben Schritte unterteilt, welche durch eine Vielzahl aktivierender und inhibierender Faktoren begleitet werden, die entweder die Immunität erhöhen oder senken bzw. Autoimmunität verhindern. Der Tumor kann die Balance auf jeder Ebene zugunsten der inhibierenden Faktoren verschieben und damit einer Eliminierung durch das Immunsystem entgehen. In der oben beschriebenen Entkommensphase können die körpereigenen Mechanismen durch tumorinduzierte Hemmung nicht mehr wirken. Am Anfang der Immunantwort steht die Freisetzung von Neoantigenen aus nekrotischen Tumorzellen und die Aufnahme dieser durch antigenpräsentierende Zellen (APC), wie den dendritischen Zellen (DC). Die Antigenaufnahme muss von stimulatorischen Signalen u.a. durch Faktoren aus nekrotischen Tumorzellen unterstützt werden, um zu einer Aktivierung der APCs zu führen. Im anschließenden Schritt präsentieren die APCs die Antigene auf MHC-I- und MHC-II-Rezeptoren, was bei einer normalen Entzündungsantwort von proinflammatorischen Zytokinen wie u.a. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) und Interferon- α (IFN- α) begleitet wird. Das Mikrobiom des Darms wirkt durch stimulierende Faktoren ebenfalls aktivierend auf die Antigenpräsentation und dadurch auf die Aktivität der T-Lymphozyten. Anschließend wandern die APCs in die Lymphknoten, wo die Antigene auf MHC-I-Rezeptoren den naiven T-Zellen präsentiert werden. Der erste Kontakt des T-Zellrezeptors mit einem präsentierten z.B. krebsspezifischen Antigen wird als Priming bezeichnet. Dies ist eine der zwingend notwendigen Interaktionen, welche gemeinsam zur Aktivierung und Expansion von cytotoxischen T-Zellen (CTL) führen. Ein wichtiger negativ regulativer Mechanismus an diesem Punkt ist der Checkpoint cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA-4). Die Bindung des T-Zell-Rezeptors CTLA-4 an das Oberflächenprotein B7 auf dendritischen Zellen führt zu einer verminderten Stimulierung des NF- κ B-Signalweges, der sonst durch die Interaktion von CD 28 und B7 aktiviert wird. Dies resultiert in einer verminderten Produktion von IL-2 und geringeren Proliferation von aktiven T-Zellen.¹³ Auch das Verhältnis von T-Effektorzellen zu Regulator-T-Zellen (T_{reg}) ist entscheidend, da T_{reg} s Autoimmunität verhindern, indem sie die Aktivierung von T-Zellen blockieren. Die von den T_{reg} s exprimierten CTLA-4-Proteine führen zu einer Blockade der notwendigen B7-Proteine, die sonst für eine aktivierende Interaktion mit CD28 auf T-Lymphozyten verfügbar wären. Durch diesen indirekt hemmenden Mechanismus

sind T_{regs} nicht nur im Lymphknoten, sondern auch peripher im TME nach Aktivierung der T-Lymphozyten an einer Immunsuppression beteiligt.¹³ Durch seine Hauptwirkung in Lymphknoten inhibiert CTLA-4 vor allem die Entstehung einer aktiven Tumorantwort.

Nach Aktivierung migrieren die CTLs anschließend über den Blutstrom zum Tumor, verlassen mittels Diapedese die Blutgefäße und infiltrieren das Tumorbett. Die koordinierte Rückkehr der T-Zellen zum Ort der Antigenaufnahme und die Infiltration des Tumorbettes wird durch Chemokine gesteuert und hauptsächlich durch die Produktion des Signalmoleküls vascular endothelial growth factor (VEGF) gestört.

Der im Lymphknoten auf das krebsspezifische Antigen selektierte T-Zell-Rezeptoren (TCR) bindet an den MHC-I der Tumorzellen und leitet die Nekrose der Tumorzellen ein. Dies führt wiederum zu einer verstärkten Freisetzung von Antigenen, welche die Immunantwort steigert. Tumorzellen können durch verschiedenen Mechanismen weniger MHC-I-Moleküle exprimieren, was zu einer verminderten Bindung der T-Zellen und damit zu einer reduzierten Eliminierung führt. Die auf die Krebsantigene geprägten T-Zellen werden zusätzlich direkt über durch Faktoren des TME inhibiert. Hier nimmt vor allem die Interaktion zwischen dem Checkpoint programmed cell death 1 (PD-1) und programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) eine Schlüsselrolle ein. Im Gegensatz zur Wirkung von CTLA-4 werden PD-1/PD-L1 zu den immunostat-Faktoren gezählt, da sie nicht die Entstehung abschwächen, sondern die aktive Immunantwort im Tumorbett modulieren.¹²

1.3 Wirkungsweise von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)

Zu der Gruppe der Immuncheckpoints zählen aktivierende sowie inhibierende durch membranständige Rezeptoren vermittelte Kontrollpunkte, die an der Regulierung einer Immunantwort beteiligt sind. Inflammatorische oder positive Immuncheckpoints steigern die Immunantwort. Hierzu zählt u.a. die Bindung eines CD28-Dimers an ein B7-Dimer, was neben der antigenabhängigen Interaktion von TCR und MHC-I-Molekülen ein notwendiges kostimulatorisches Signal für die Aktivierung einer T-Zelle darstellt. Auf humanen antigenpräsentierenden Zellen finden sich zwei Varianten der B7-Proteine, B7.1 (CD80) und B7.2 (CD86).

Zu den antiinflammatorischen oder negativen Immuncheckpoints gehören u.a. CTLA-4 und PD-1, die auch zu den CD28-ähnlichen Rezeptoren gezählt werden. CTLA-4 (CD152) und PD-1 (CD279) fungieren als T-Zellrezeptor und binden an B7-Moleküle auf dendritischen Zellen. Diese führt zu einer Verminderung der T-Zell-Aktivierung und verhindert Autoimmunität.¹⁴ Die Bindung von PD-1 an die spezifischen Liganden programmed death ligand 1 (PD-L1/B7-H1) und programmed death ligand 2 (PD-L2/B7-DC), die auch zur B7-Familie gezählt und auf verschiedenen Zellen exprimiert werden, sendet ebenso ein inhibierendes Signal aus.

Da beide Checkpoints einen hemmenden Effekt auf T-Zellen haben, verhindern sie im immun-kompetenten Organismus den Angriff von körpereigenen Zellen und erzeugen eine periphere Toleranz. Dieser Mechanismus wird jedoch auch von Krebszellen genutzt, um der Immunantwort zu entgehen und weiterzuwachsen, was letztendlich die Metastasierung ermöglicht. Auf Grundlage dieser immunologischen Abläufe sowie der Erkenntnis des Vorkommens von tumorspezifischen T-Lymphozyten, welche zur Bekämpfung der Tumorzellen jedoch verstärkt aktiviert werden müssen, wurde das Therapiekonzept der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) entwickelt.¹⁵

1.3.1 Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)

Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) wird von aktivierten T-Zellen während der Antigenpräsentation im Lymphknoten oder in der Peripherie exprimiert und dessen Aktivierung führt zu einer verminderten T-Zellproliferation. Die Bindung von CTLA-4 an zwei B7-Monomere (B7-1 und B7-2) ermöglicht eine stärkere Quervernetzung, was zu einer 20fach höheren Avidität (Gesamtheit der Affinitäten) der bivalenten Bindung gegenüber der monovalenten CD28-B7-Interaktion führt. Dadurch entsteht ein entscheidender Vorteil der inhibitorischen Rezeptoren bei der kompetitiven Bindung des B7-Rezeptors.

Die Verminderung der Immunantwort entsteht wahrscheinlich nicht durch inhibierenden Signalkaskaden, sondern durch die Blockierung der sonst aktivierend wirkenden Interaktion von B7 und CD28 während der Antigenpräsentation. Dieser physiologische Mechanismus senkt die Aktivität autoreaktiver T-Zellen und ermöglicht eine balancierte Immunantwort. Die negative regulierende Bedeutung dieses Signalweges konnte durch experimentelle Studien an CTLA-4-Knockout-Mäusen gezeigt werden. Diese Mäuse verstarben früh an unkontrollierter Proliferation von Lymphozyten in verschiedenen Organen.^{16,17} CTLA-4 wird neben CD8⁺-Lymphozyten auch von regulatorischen T-Zellen dauerhaft exprimiert und führt ebenfalls zu einer verminderten Aktivierung der T-Lymphozyten. Man vermutet, dass auch hier der CTLA-4-Rezeptor mit den CD28-Liganden um die Bindung der B7-Moleküle konkurriert. Eine hohe Expression von CTLA-4 resultiert daher in einer verminderten Verfügbarkeit der für die Aktivierung notwendigen B7-Moleküle.^{18,19}

Aufgrund des Einflusses von CTLA-4 auf T-Zellen an mehreren Stellen des Krebs-Immunitätszyklus ist die Blockierung dieses Checkpoints eine vielversprechendes Zieltarget für eine Krebstherapie. Der zugrunde liegende Mechanismus der antitumorösen Wirkung der gezielten CTLA-4 Blockade ist Gegenstand aktueller Diskussionen, wobei angenommen wird, dass neben der Disinhibition der T-Zellproliferation im Lymphknoten, die Reaktivierung tumorinfiltrierender Lymphozyten (TIL) sowie die durch Antikörperbindung ausgelöste vermehrte Depletion von CTLA-4 high activated T_{regs} eine Rolle spielen.²⁰

Der monoklonale Antikörper Ipilimumab konnte vor etwa 10 Jahren in zwei randomisierten Phase-III-Studien ein verbessertes Gesamtüberleben und einen signifikant erhöhten Überlebensvorteil trotz geringen Ansprechraten von ca. 10-15% bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom zeigen.^{21,22} Dies führte zur Zulassung von Ipilimumab (Yervoy®) durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) im März 2011 für das fortgeschrittene (nicht resezierbare oder metastasierte) Melanom²³ woraufhin die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sich im Juli 2011 ebenfalls der Entscheidung anschloss.²⁴

1.3.2 Programmed cell death 1 und programmed cell death ligand 1 (PD-1/PD-L1)

Die durch den Rezeptoren programmed cell death 1 (PD-1) und dessen Ligand programmed cell death ligand 1 (PD-L1) vermittelten Signalwege gehören zu den wichtigsten inhibierenden Mediatoren der Immunantwort, deren Wirkung sich im peripheren Gewebe entfaltet.²⁵ Der von T-Zellen exprimierte Rezeptor PD-1 (CD279) gehört, wie CTLA-4, zu der Familie der CD28-Proteine. Im gesunden Organismus wird PD-1 nach der Aktivierung der T-Zellen exprimiert und vermindert das aktivierende Signaling des T-Zellrezeptors.¹⁸ PD-1 kann dabei an das Oberflächenprotein B7 und zusätzlich an die endogenen Liganden PD-L1 und PD-L2 binden. PD-L1 wird nicht nur von Immunzellen wie u.a. APC und T-Zellen dauerhaft exprimiert, sondern kann auch durch proinflammatorische Zytokine in vielen weiteren humanen Zellen hoch reguliert werden. Im Gegensatz dazu wird PD-L2 ausschließlich von APCs produziert. Die Interaktion von PD-1/PD-L1 in peripheren Geweben führt zu einer peripheren T-Zelltoleranz, d.h. die Immunantwort und die Gewebeerstörung durch T-Zellen wird abgeschwächt. Die verminderte T-Zell-Aktivierung zeigt sich vor allem durch eine gesenkte Zytokinproduktion und T-Zelldifferenzierung sowie ein geringeres T-Zellüberleben.¹⁸ Viele Tumorzellen nutzen daher die Interaktion der Oberflächenproteine PD-1 und PD-L1, um dem Immunsystem zu entgehen. Die Expression von PD-1 kann durch chronische Entzündungsreaktionen hochreguliert werden und konnte bei verschiedenen Krebsentitäten auf krebs-spezifischen T-Zellen sowie TILs im Tumorbett nachgewiesen werden.¹⁸ Die Expression von PD-L1 auf Krebszellen kann durch Zytokine, v.a. IFN- γ , induziert und aufrechterhalten werden. PD-L1 wird auch von tumorinfiltrierenden Immunzellen wie Makrophagen, DCs, Fibroblasten und auf dem Endothel im TME exprimiert.¹⁸ PD-L2 konnte in verschiedenen B-Zell-Lymphomen nachgewiesen werden. Die Interaktion von PD-1/PD-L1 im TME führt durch gesteigerte Dysfunktion, Apoptose und Neutralisierung CD8⁺-T-Zellen zu einer Resistenz der Tumorzellen gegenüber diesen. Das verstärkte Vorkommen von T_{regs} in der Tumorumgebung konnte ebenfalls mit einer verminderten Aktivierung von T-Zellen in Verbindung gebracht werden.¹⁸

Die Hemmung dieses Checkpoints mittels spezifischer Antikörper bildet ebenfalls einen geeigneten Ansatzpunkt, um die Reaktivität des Immunsystems gegenüber Krebszellen zu

erhöhen. Die Zulassung der monoklonalen Anti-PD-1- und Anti- PD-L1 Antikörpern führte zu einer starken Prognoseverbesserung bei verschiedenen fortgeschrittenen Malignomen.¹⁸ Aktuell sind sechs PD-1/PD-L1 basierte Checkpoint-Inhibitoren in Europa zugelassen: Atezolizumab (Tecentriq®), Avelumab (Bavencio®), Cemiplimab (Libtayo®), Durvalumab (Imfinzi®), Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®).

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren können neben dem malignen Melanom für die folgenden soliden Tumore eingesetzt werden: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereich (SCCHN), Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom, triple-negatives Mammakarzinom, kutanes Plattenepithelkarzinom, Merkelzellkarzinom und klassisches Hodgkin-Lymphom. In Tabelle 1 sind die vollständigen Zulassungsgebiete der verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren in der EU dargestellt.

Tabelle 1: Zulassungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren in der EU

Wirkstoff	Zielstruktur	Indikation	Struktur
Ipilimumab (Yervoy®)	CTLA-4	Malignes Melanom	humanes IgG1
Nivolumab (Opdivo®)	PD-1	Malignes Melanom, NSCLC, klassisches Hodgkin-Lymphom, SCCHN, Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom	humanes IgG4
Ipilimumab/ Nivolumab	CTLA-4/PD-1	Malignes Melanom, Nierenzellkarzinom	humanes IgG1/ humanes IgG4
Pembrolizumab (Keytruda®)	PD-1	Malignes Melanom, NSCLC, klassisches Hodgkin-Lymphom, SCCHN, Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom	humanisiertes IgG4
Cemiplimab (Libtayo®)	PD-1	kutanes Plattenepithelkarzinom	humanes IgG4
Avelumab (Bavencio®)	PD-L1	Merkelzellkarzinom, Nierenzellkarzinom	humanes IgG1
Atezolizumab (Libtayo®)	PD-L1	NSCLC, SCLC, Urothelkarzinom, triple-negatives Mammakarzinom	engineered humanes IgG1
Durvalumab (Imfinzi®)	PD-L1	NSCLC	engineered humanes IgG1

Modifiziert nach Dt. Ärzteblatt, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/205623/Checkpoint-Inhibitoren>, abgerufen 05.11.2019; EMA, <https://www.ema.europa.eu/en>, Medikamente und Zulassungen, abgerufen 15.02.2020 und Wu et al. 2019, PD-L1 Distribution and Perspective for Cancer Immunotherapy-Blockade, Knockdown or Inhibition.

Die Zulassungsgebiete verändern sich stetig, da die Wirksamkeit bei immer mehr Entitäten belegt werden kann. Die ICI werden aktuell vor allem noch bei fortgeschrittenen oder metastasierten Malignomen und/oder nach Versagen von vorausgegangenen Optionen eingesetzt. Jedoch nehmen auch die Zulassungen für die Erstlinien-Therapien z.B. in Kombination mit

weiteren Chemotherapeutika oder Tyrosinkinaseinhibitoren zu. Für das maligne Melanom können Nivolumab und Pembrolizumab auch adjuvant nach vollständiger Resektion eingesetzt werden. Seit 2015 wird zudem auch die Kombination der Immuncheckpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab eingesetzt und in verschiedenen Studien konnte trotz erhöhter Rate an Nebenwirkungen ein starker therapeutischer Nutzen für das fortgeschrittene Melanom und das Nierenzellkarzinom gezeigt werden.¹⁸

In den USA sind Nivolumab und Pembrolizumab bereits zusätzlich für das Magen- und das Zervixkarzinom sowie das metastasierte Microsatellite instability-high (MSI-H) oder deficient mismatch repair (dMMR) Kolonkarzinom zugelassen.²

1.4 Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs)

Immuncheckpoint-Inhibitoren können durch den Eingriff in die Regulation der Immunantwort, neben den gewünschten antitumoralen Wirkungen, Entzündungen in fast jedem Organsystem auslösen, die als immunvermittelte Nebenwirkungen bzw. immune-related adverse events (irAEs) bezeichnet werden (s. Abb. 1).

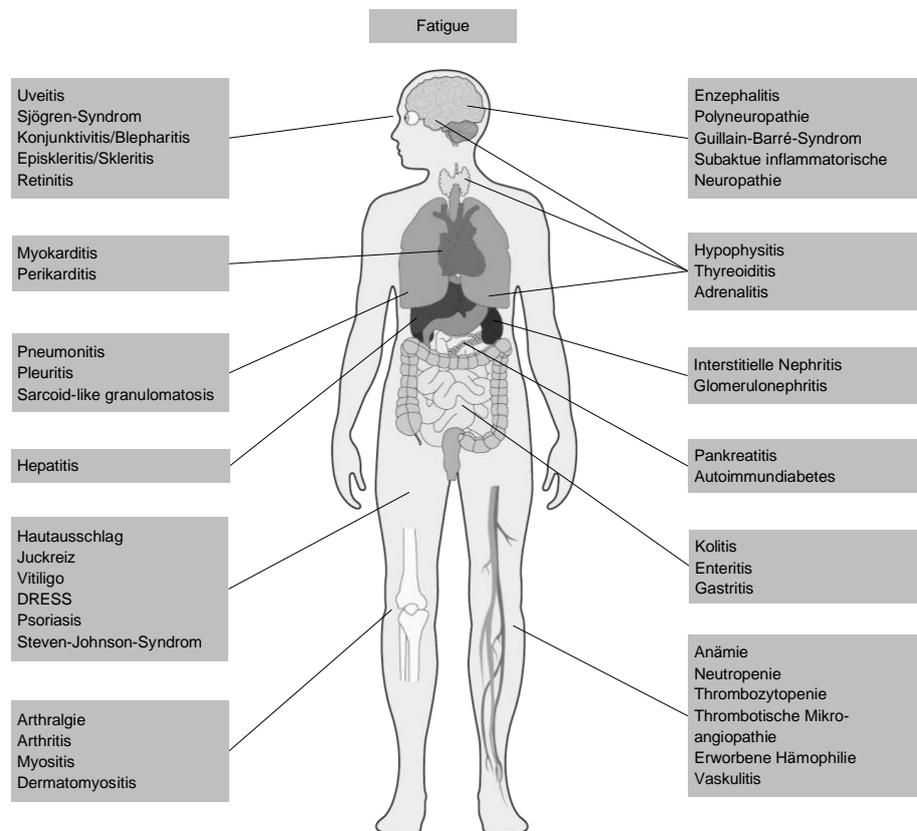


Abbildung 1: Spektrum des Organbefalls der irAEs

Die häufigsten irAEs sind in den Kästchen aufgeführt. DRESS = Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen.

Modifiziert nach Martins et al. 2019, Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance.

Die klinischen Manifestationen der irAEs variieren in ihrer Intensität dabei von milde bis potentiell lebensbedrohlich und können generell alle Organe betreffen, wobei je nach Medikament bestimmte Befallsmuster zu beobachten sind.

Der größte Anteil der irAEs sind bei frühzeitiger Erkennung und Behandlung reversibel. Die heterogenen klinischen Manifestationen und das Auftreten von seltenen Erscheinungsformen führt zu neuen Herausforderungen für die Patientinnen und Patienten sowie das ärztliche und pflegerische Personal und fordert die Einbindung von multidisziplinären Teams. Dabei sind neben einem Verständnis der Pathogenese auch das Wissen über die klinischen Erscheinungsbilder und der zeitliche Verlauf wichtig für eine adäquate Behandlung.

1.4.1 Schweregrade der irAEs

Die Schwere von adverse events (AE) wird nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes (NCI) in fünf Grade eingeteilt. Nebenwirkungen Grad 1 (leicht) haben eine milde Symptomatik und es besteht kein oder nur symptomatischer Interventionsbedarf, i.d.R. muss die Therapie nicht abgebrochen werden. Auch die Nebenwirkungen Grad 2 (mäßig) werden zum größten Teil ausschließlich symptomatisch behandelt. Bei persistierender Symptomatik kann es jedoch notwendig werden die Immuncheckpoint-Inhibition zu unterbrechen. Die Behandlung von Nebenwirkungen Grad 3 (schwer, nicht lebensbedrohend) und Grad 4 (sehr schwer, lebensbedrohlich) erfordert das Absetzen der Immuncheckpoint-Inhibitoren, die stationäre Aufnahme und schnellen Interventionsbedarf. Grad 5 bezeichnet den Tod aufgrund von AEs. Für jedes Organsystem sind die klinischen bzw. diagnostischen Auffälligkeiten der verschiedenen Grade und die mögliche Therapie genau spezifiziert.²⁶ Das Auftreten von irAEs hängt von den gegebenen Substanzen und den individuellen Risikofaktoren der Patientinnen und Patienten ab. Im Allgemeinen treten irAEs aller vier Schweregrade am häufigsten bei Patientinnen und Patienten mit einer Immuncheckpoint-Kombination auf (bis zu 95,5%),²⁷ gefolgt von der Monotherapie mit Anti-CTLA-4 (bis zu 60%)¹³ und am seltensten bei der Inhibition von PD-1/PD-L1 (ca. 5-20%).¹³ Die Inzidenz der schweren irAEs folgt einem ähnlichen Verteilungsmuster. Bei 55% der Patientinnen und Patienten unter Kombinationstherapie entwickelten sich schwere Nebenwirkungen.^{13,27} Bei alleiniger Therapie mit einem Anti-CTLA-4-Antikörper oder Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper treten diese nur in 10-30% bzw. 10%¹³ der Fälle auf. Der größte Anteil der irAEs tritt in den ersten 3 bis 6 Monaten nach Therapiebeginn in Erscheinung.²⁸ Es konnte jedoch eine zeitliche Varianz im Auftreten der irAEs zwischen den Medikamentengruppen beobachtet werden. Unter Kombinationstherapie treten im Vergleich mit der Monotherapie früher Nebenwirkungen auf.¹³ Als häufigste irAEs Grad 1 und 2 zeigten sich bei allen Medikamenten eine Autoimmundermatitis, Diarrhoen/Autoimmunkolitis sowie bei den schweren irAEs vor allem Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes, der Haut und des endokrinen Systems.^{13,21}

1.4.2 Entstehungsmechanismen der irAEs

Der genaue Mechanismus hinter der Entwicklung von irAEs ist laut aktuellem Forschungsstand noch nicht bekannt. Die unterschiedlichen Schweregrade basieren wahrscheinlich auf den verschiedenen zugrundeliegenden Ansatzpunkten: CTLA-4 führt zu einer frühen Hemmung der T-Zellaktivierung im Lymphknoten und PD-1/PD-L1 wirkt vor allem in der Peripherie bzw. im Tumorgewebe.²⁹ Gestützt wird die Annahme durch Knockout-Mausmodelle in denen Mäuse mit ausgeschaltetem CTLA-4 Gen vor allem an lymphoproliferativen Erkrankungen versterben^{16,17} und Mäuse ohne PD-1 eher limitierter Verläufe verschiedener autoimmuner Reaktionen zeigen.³⁰ In der Literatur werden neben der gesteigerten T-Zell-Aktivität weitere mögliche Entstehungsmechanismen wie die Beeinflussung der Antikörperproduktion durch B- bzw. Plasmazellen sowie veränderte Zytokinspiegel beschrieben.²⁹

Für das organspezifische Auftreten gibt es ebenfalls noch keinen abschließenden Erklärungsansatz.²⁹ Es konnte jedoch bei Fällen von Autoimmunhypophysitis eine Expression von CTLA-4 auf den hypophysären Zellen nachgewiesen werden. An diese binden die Antikörper, die eine Komplement-gestützte Inflammation entstehen lassen. Dies würde die im Vergleich erhöhte Inzidenz von Hypophysitiden unter Therapie mit CTLA-4-Inhibitoren erklären.^{31,32} Neuere Erkenntnisse zur Beeinflussung der humoralen Antwort unter Therapie mit PD-1 bzw. PD-L1-Inhibitoren, lieferten gleichzeitig Hinweise für die Organspezifität. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Therapie Schilddrüsendysfunktionen ausgelöst werden können unabhängig davon, ob thyreoidale Antikörper bei der Baseline-Messung oder erst nach Therapieinitiierung nachgewiesen wurden. Es wurde geschlussfolgert, dass die Behandlung mit Anti-PD-1 oder Anti-PD-L1 zu einer Steigerung bereits vorhandener thyreoidaler Antikörper und anschließender Zerstörung der Schilddrüse führt.³³ Die Annahme, dass eine gesteigerte T-Zellantwort nicht nur gegen Tumorantigene, sondern auch gegen Antigene auf humanen, gesunden Zellen gerichtet sein kann, wurde durch Myokard-Biopsien erhärtet. Es konnte der gleiche T-Zellklon in Proben aus einer Autoimmun-Myokarditis und dem Tumorgewebe nachgewiesen werden.³⁴ Unterstützt wird diese Theorie durch das Auftreten von Vitiligo bei Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Die Zerstörung der Melanozyten lässt die Vermutung zu, dass sie ähnliche Antigene exprimieren wie der Tumor und diese von den T-Zellen attackiert werden.³⁵ Auch Zytokine sind sehr wahrscheinlich bei der Entwicklung von irAEs beteiligt: Es konnte bei Ipilimumab-induzierter Kolitis eine erhöhte Konzentration an Interleukin-17 gemessen werden³⁶ und auch erhöhte Baseline-Messungen von IL-17 haben eine signifikante Assoziation mit schwerer Diarrhoe/Kolitis.³⁷ Bei der Diskussion der möglichen Entstehungsmechanismen der Nebenwirkungen sollte auch das cytokine release syndrome (CRS) Erwähnung finden. Dieses Phänomen ist keine Antikörper-vermittelte Toxizität, sondern resultiert aus einer Hyperaktivierung des Immunsystems, welches bei verschiedenen Formen der Immuntherapie beschrieben wird.³⁸ Dabei

variieren die Symptome von mild (grippeähnlich) bis schwer (lebensbedrohliche Organ-toxizitäten).³⁹ Fieber, Frieren und Fatigue, die auch leichte Ausprägungsformen des CRS sein könnten, werden häufig als immunvermittelte allgemeine Nebenwirkung der Immuncheckpoint-Inhibitoren angeführt. Über schwere Formen der CRS unter Checkpoint-Blockade existieren in der Literatur nur einzelne Fallbeispiele.⁴⁰

Bislang konnte ebenfalls noch nicht herausgefunden werden, warum nur ein Teil der Patientinnen und Patienten Nebenwirkungen entwickelt und welche Faktoren die Schwere definieren. Es gibt jedoch verschiedene Einflussgrößen in der Regulation der Immunantwort, die in diesem Feld aktueller Forschungsgegenstand sind. Da bestimmte genetische Varianten des Humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-Systems das Risiko erhöhen Autoimmunerkrankungen zu entwickeln, analysierte die Arbeitsgruppe um Wolchok et al. die genetischen Varianten der HLA-Proteine und das Auftreten von irAEs bei Patientinnen und Patienten unter Ipilimumab-Therapie. Es konnte jedoch keine Assoziation zwischen einer spezifischen genetischen Variante und der irAE-Inzidenz festgestellt werden.⁴¹ Da das Mikrobiom des Darms an der Steuerung des Immunsystems beteiligt ist (s. Abschnitt Krebs-Immunitätszyklus) und das klinische Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren beeinflusst,⁴² steht auch dieser Aspekt im Forschungsinteresse. In einer prospektiven Studie führte ein von Bacteroidetes phylum dominiertes Mikrobiom zu einer Resistenz gegenüber Ipilimumab-induzierter Kolitis, wobei der zugrundeliegende Effekt nicht belegt werden konnte.⁴³

Drei retrospektive Analysen⁴⁴⁻⁴⁶ und ein systematisches Review⁴⁷ kamen zu dem Schluss, dass die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren auch bei Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen sicher sei. Zudem seien die Nebenwirkungen gut behandelbar gewesen und sie führten nur selten zu einem Abbruch der Therapie. Das Auftreten von ≥ 3 Grad irAEs bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC und Autoimmunerkrankung war ähnlich hoch,⁴⁶ wie in den Studien, die Autoimmunerkrankungen als Ausschlusskriterium definierten,⁴⁸⁻⁵⁰ wobei die Abbruchrate der ersteren Gruppe im Vergleich mit 14% leicht erhöht war.

1.4.3 Medikamentenspezifische Unterschiede der irAEs

1.4.3.1 CTLA-4-Inhibitoren

Im Gegensatz zu Anti-PD-1/PDL-1-Antikörpern treten irAEs bei Ipilimumab laut mehreren Studien früher auf und sind zudem dosisabhängig.¹³ Die Langzeitgabe von Ipilimumab wird mit einem höheren Risiko irAEs zu entwickeln assoziiert.⁵¹ Unter Therapie mit Anti-CTLA-4-Antikörpern wurden bei bis zu 60% der Behandelten irAEs diagnostiziert, von denen 10-30% als schwer definiert wurden (Grad 3 und 4 nach CTCAE).¹³ In der Metaanalyse von Stucci et al. wird Fatigue mit einer Inzidenz von 46% als häufigste Nebenwirkung genannt.²⁸ Hautveränderungen traten je nach Studie bei etwa 20-44% der Patientinnen und Patienten mit

Ipilimumab auf, wovon jedoch nur 0,8-2% schweren Grades waren.^{21,52,53} Die Hautveränderungen treten als früheste Nebenwirkung in Erscheinung.¹³ In der Metaanalyse von Martins et al. wurde herausgearbeitet, dass die schweren irAEs unter Ipilimumab zum größten Teil innerhalb der ersten acht bis zwölf Wochen nach Therapiebeginn klinisch apparent wurden und sich am häufigsten als Diarrhoe und/oder Kolitis manifestierten (ca. 20% der Patientinnen und Patienten).¹³ Bei 3-20% der Patientinnen und Patienten zeigten sich die schweren Nebenwirkungen als Pruritus, Hepatitis, endokrinologische Funktionsstörungen, wie Hypophysitis und Thyroiditis. Bei weniger als 2% wurden Nebenwirkungen wie u.a. Episkleritis/Uveitis, Pankreatitis, Nephritis, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und andere Neuropathien diagnostiziert.¹³

1.4.3.2 PD-1-Inhibitoren

Nicht nur das zeitliche Auftreten der Nebenwirkungen, sondern auch die beteiligten Organsysteme variieren zwischen den inhibierten Zielstrukturen. Unter PD-1-Blockade ist die klinische Erstmanifestation der irAEs im Vergleich zu Ipilimumab auf den Zeitraum der ersten sechs Monate gestreckt.¹³ Verschiedene klinischen Studien zeigten außerdem, dass PD-1-Inhibitoren insgesamt zu einem geringeren Auftreten von irAEs führen. In ca. 10% der Fälle treten schwere irAEs auf und bei 5-20% der Behandelten zeigten sich Nebenwirkungen jeglichen Grades.¹³ Die Langzeitgabe von PD-1/PD-L1 Inhibitoren führte nach derzeitigem Kenntnisstand im Gegensatz zu Ipilimumab zu keinen kumulativen Toxizitätsraten.⁵⁴ Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019, die 125 klinische Studien mit insgesamt 20.128 Patientinnen und Patienten ausgewertet hat, nennt Fatigue mit 18,26% als häufigste Nebenwirkung jeglichen Grades. Auch in der Gruppe der schwerwiegenden irAEs war Fatigue führend. Die endokrin-immunvermittelten Nebenwirkungen manifestierten sich vorwiegend als Hypothyreoidismus (6,07%) und Hyperthyreoidismus (2,82%). Nivolumab hatte im Vergleich zu Pembrolizumab eine insgesamt eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen aller Grade (odds ratio (OR) 1,28) sowie Grade 3 oder höher (OR 1,30).⁵⁵ In der Checkmate 066 Studie aus dem Jahr 2012 wurde zwischen allgemeinen und potentiell immunvermittelten Nebenwirkungen unterschieden. Die häufigste allgemein Nebenwirkung war auch hier Fatigue (19,9%) sowie nachrangig Pruritus (17%) und Nausea (16,5%). Die häufigsten potentiell immunvermittelten Nebenwirkungen (aller Grade) waren dermatologische Veränderungen wie Pruritus, Ausschlag, Vitiligo (bei 37% der Patientinnen und Patienten), Diarrhoe und/oder Kolitis (17%), Endokrinopathien (7,3%) sowie hepatische Veränderungen wie Transaminasen-Erhöhungen (3,4%). Die häufigsten schweren irAEs waren gastrointestinale, hepatische und dermatologische Veränderungen bei jeweils ca. 1,5% der Teilnehmerinnen und Teilnehmern.⁵⁶ Die Daten der Keynote Studien zeichnen ein ähnliches Bild des Nebenwirkungsspektrums für Pembrolizumab, wobei in einer Metaanalyse von 2018 ein gehäuftes Vorkommen von

Arthralgien, Pneumonitis sowie hepatische Veränderungen unter Pembrolizumab beschrieben wurde.⁵¹

1.4.3.3 Kombination von CTLA-4- und PD-1-Inhibitoren

Im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab sind die irAEs in der Kombination von CTLA-4 und PD-1 Inhibitoren nicht nur schwerer, sondern treten auch früher und häufiger auf.

In der Checkmate 016 Studie, welche die Sicherheit und Effizienz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab untersuchte, konnten bei 93,6% aller Patientinnen und Patienten treatment-related AEs aller Grade und bei 50% Grad 3 oder 4 AEs beobachtet werden.⁵⁷ In der klinischen Studie von Postow et al. konnten unter Kombinationstherapie bei 54% der Teilnehmenden schwere Nebenwirkungen festgestellt werden, die zumeist in der Phase der zweifachen Checkpoint-Blockade einsetzen.⁵⁸ Auch in der der Checkmate 067 Studie wurde die Inzidenz der schweren Nebenwirkungen ebenfalls mit 55% angegeben.⁵⁹ Die Inzidenz der folgenden Nebenwirkungen war am höchsten: Kolitis (17%), Diarrhoe (11%) und erhöhte Aminotransferase-Spiegel (11%). In Gruppe der immunvermittelten Nebenwirkungen zeigten sich gastroenterologische, dermatologische, endokrine und hepatische Nebenwirkungen am häufigsten.⁵⁸

1.4.3.4 PD-L1-Inhibitoren

Der Vergleich des Nebenwirkungsspektrums von Anti-PD-1- mit Anti-PD-L1-Antikörpern gestaltet sich aufgrund der Zulassungen für unterschiedliche Krebsentitäten als schwierig.¹³ Insgesamt werden PD-L1-Inhibitoren als nebenwirkungsärmer eingestuft, da PD-1-Inhibitoren mit einer höheren Inzidenz für Grad 3 oder 4 irAEs assoziiert sind (OR 1,58).⁵⁵ In verschiedenen Metaanalysen wurden außerdem eine signifikant höhere Inzidenz von pneumologischen Nebenwirkungen (Pneumonitis) unter Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern im Vergleich zu Anti-PD-L1-Antikörpern beschrieben. Dies wird durch die Hypothese gestützt, dass PD-L2 als zweiter, hemmender Ligand von PD-1 noch zur Verfügung steht und zu einer Abschwächung der T-Zellantwort führt.¹³ Etwa 25% der mit Avelumab Behandelten zeigten während oder kurz nach den ersten vier Infusionen des Medikaments jedoch eine infusion related-Reaktion, die sich mit Flushsymptomatik, Schüttelfrost und Fieber manifestierte.¹³ In einer Metaanalyse von Xu et al. hatte Atelizumab zudem das höchste Risiko unter den ICI für eine Hypothyreose, Übelkeit sowie Erbrechen.⁵¹

1.4.4 Sicherheit und Ausblick

Fatale Nebenwirkungen entstehen meistens früh nach Therapiebeginn und entwickeln sich rapide. Das Risiko ist mit 0,3% bis 1,3% geringer als bei einer platin-haltigen Doublet-Chemotherapie und den zielgerichteten Krebstherapien mit VEGF-Inhibitoren oder

Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Laut Metaanalyse von Martins et al. ist unter Therapie mit Anti-CTLA-Antikörpern die Kolitis (70%) die häufigste Todesursache. Unter PD-1/PDL-1-Inhibition sind Pneumonitis (35%), Hepatitis (22%) und neurotoxische Effekte (15%) sowie bei Kombinationsgabe Kolitis (37%) und Myokarditis (25%) führend. Im Allgemeinen haben alle Patientinnen und Patienten, die eine Myokarditis entwickeln, unabhängig vom gegebenen Medikament, das höchste Risiko zu versterben.¹³

Welche Effekte mehrjährige Gaben haben, ist noch nicht bekannt und ein wichtiger Aspekt, der zur vollständigen Beurteilung der Sicherheit der Medikamentengruppe vonnöten ist. Einige Studien postulieren, dass die Patientinnen und Patienten mit immuninduzierten Nebenwirkungen gleichzeitig auch höhere Ansprechraten hätten. Es wird vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen der erhöhten Nebenwirkungsrate auf ein insgesamt stärker aktiviertes Immunsystem schließen kann, was zu einer stärkeren antitumorösen Reaktion führt. Diese Ergebnisse konnten bis jetzt jedoch nicht verifiziert werden.²⁹

1.4.5 Therapie der irAEs

Es wurden u.a. von der European Society for Medical Oncology (ESMO),⁶⁰ dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶¹ und der Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)⁶² Richtlinien für das Management der irAEs veröffentlicht, welche basierend auf dem Schweregrad Empfehlungen für die Art der immunsuppressiven Medikamente und die Therapiedauer beinhalten. Ein wichtiger Bestandteil ist außerdem der Ausschluss anderer Ursachen für die klinische Symptomatik wie z.B. eine infektiöse Genese, eine Lungenarterienembolie oder eine Tumorprogression.

Die Grundpfeiler der irAE-Therapie bilden die Symptomlinderung sowie bei endokrinen Veränderungen die Normalisierung des Hormonhaushalts durch z.B. Substitution von Hormonen bei Hypothyreose oder Hypophysitis. Neben der symptomatischen Therapie gehören die verzögerte Gabe der Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie die Eindämmung der Entzündungsreaktion durch die Applikation von Glucocorticoiden oder weiterer immunsuppressiver Medikamente zu den Interventionsmöglichkeiten (s. Abb. 2). Dazu zählt u.a. die Gabe des TNF alpha-Antagonisten Infliximab, welcher bei moderater oder schwerer Kolitis wirksam ist⁶³ und empfohlen wird, wenn Glucocorticoide nicht anschlagen.

Basierend auf Fallberichten wird auch der zusätzliche Einsatz von Immunsuppressiva wie Vedolizumab (Anti-Integrin $\alpha 4\beta 7$ Antikörper) diskutiert.⁶⁴ Eine weiterer Behandlungsansatz bei schweren oder steroidrefraktären irAEs ist die personalisierte Therapie und Auswahl der entzündungshemmenden Medikamente auf Grundlage der in Biopsien dominierenden Zellen.⁶² So könnte Infliximab bei neutrophilen- oder monozytenreichen Infiltraten eingesetzt werden, der IL-6 Antikörper Tocilizumab bei Entzündungen mit vornehmlich T-Zellen und eine

von B-Zellen dominierte Biopsie könnte eine Indikation für Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) sein.

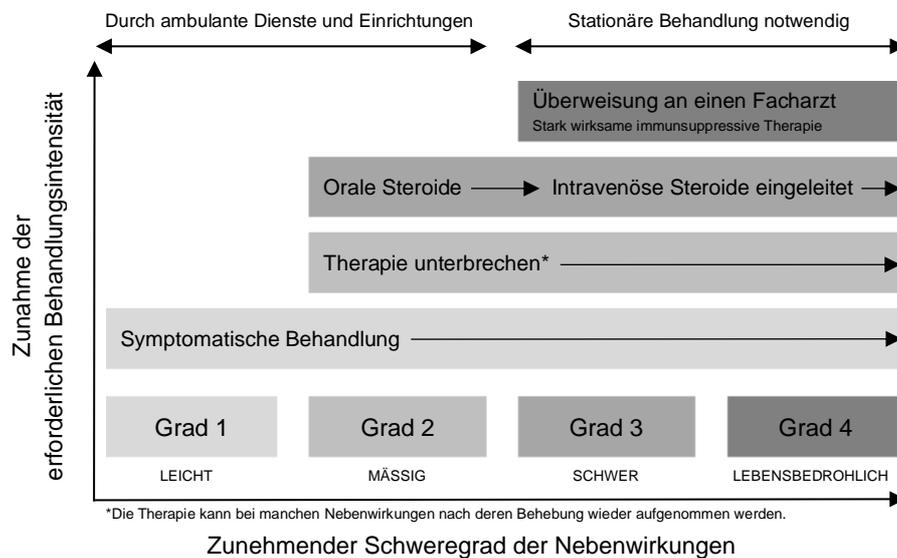


Abbildung 2: Behandlung der irAEs nach ESMO Patientenleitlinie

Nach Champiat et al. 2016, <https://www.esmo.org/content/download/133758/2490221/file/DE-ESMO-Patientenleitlinie-Immuntherapie-bedingte-Nebenwirkungen-und-ihr-Management.pdf>, abgerufen 05.09.2020.

Im Fokus der Behandlungsmaßnahmen muss jedoch vor allem die effektive Früherkennung der Nebenwirkungen und die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von pflegerischem und ärztlichem Personal stehen.

Es konnte bislang durch prospektive Studien nicht abschließend geklärt werden, ob der Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten zu einer Verminderung der Effektivität der Immuncheckpoint-Inhibitoren führen und ob Unterschiede zwischen den verschiedenen verwendeten Substanzen bestehen.²⁹ Das Outcome von Patientinnen und Patienten, die beim Auftreten von irAEs Immunsuppressiva erhalten haben, war in retrospektiven Analysen jedoch ähnlich zu denen, die bei irAEs nicht mit einer antientzündlicher Therapie behandelt wurden.^{65,66}

1.4.5.1 Überwachungsstrategien

Die variablen klinischen Erscheinungsformen der irAEs und die zeitliche Varianz machen die Diagnosestellung zu einer Herausforderung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Es gibt bislang keine klinisch validierten Biomarker, die das Risiko irAEs zu entwickeln abschätzen ließen sowie keine verbindlichen Diagnose-Algorithmen.¹³ Ob die aktive Überwachung zur frühzeitigen Erkennung von irAEs zu einer Verbesserung führt, ist aufgrund fehlender Studien noch unklar.¹³ Die Arbeitsgruppe um Martins et al. schlägt in ihrem Review eine allgemeine Überwachungsstrategie vor, welche bei klinischem Verdacht auf irAEs und vorbestehender

Autoimmunerkrankung intensiviert werden kann.¹³ Das Grundassessment enthält dabei u.a. die Erhebung von Größe und Gewicht, laborchemische Kontrollen der Organfunktionen, kardiovaskulärer Basisuntersuchungen und ein Röntgen-Thorax. Im Falle des Auftretens von spezifischen Nebenwirkungen bzw. bei bestehenden Autoimmunerkrankung sollte eine organspezifische Antikörperdiagnostik durchgeführt werden. Jedoch beim müssen beim irAE-Assessment auch die krebsassoziierten Laborveränderungen wie z.B. der Anstieg des Kreatinin-Spiegels, der Leberwerte und der Entzündungsparameter berücksichtigt werden, um überflüssige Untersuchungen und Therapien zu vermeiden.¹³ Die Messung von Autoantikörpern ohne klinische Symptome sollte nicht zur Detektion von irAEs eingesetzt werden, da sie bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen als paraneoplastisches Phänomen oder aufgrund von Tumorzerfall erhöht sein können. Der Vergleich von Baseline-Erhebung und Messung bei klinischem Verdacht könnte jedoch ein weiterer diagnostischer Baustein sein.¹³ Die Autoren führen zwei verschiedene Gruppen von Risikofaktoren an (high/intermediate risk factors), welche die Auftretenswahrscheinlichkeit von irAEs erhöhen und zu denen u.a. Kombinationen von ICI, Autoimmunerkrankungen und bestimmte Krebsentitäten zählen. Letztere sollten jedoch nicht zwangsläufig als Kontraindikationen etabliert werden, da nicht genügend wissenschaftliche Evidenz dafür vorliegt, dass die negativen Konsequenzen den positiven Wirkungen überwiegen. Vielmehr müssen mit dem Wissen Variabilität der irAEs individuelle Überwachungsstrategien unter Berücksichtigung der interpersonell verschiedenen Risikofaktoren etabliert werden.¹³

*Fatigue, Schmerzen und Depressionen sind die am häufigsten von Krebserkrankten genannten Symptome, welche die Ausübung der alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen.*⁶⁷

1.5 Tumor-assoziierte Fatigue (CRF)

1.5.1 Definition und Epidemiologie der Tumor-assoziierten Fatigue

Das Wort Fatigue stammt vom lateinischen *fatigatio* ab, was Ermüdung bedeutet. Der Begriff beschreibt nicht einen, sondern verschiedene Zustände, denen unterschiedliche Ursachen und Erkrankungen zu Grunde liegen können.⁶⁸ Bei gesunden Menschen ist Fatigue, das Gefühl der Ermüdung bzw. Erschöpfung, eine normale Reaktion auf physische Überanstrengung, die nur vorübergehend besteht und sich durch Erholung bessert.⁶⁹

Tumor-assoziierte Fatigue bzw. cancer-related fatigue (CRF) ist von dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definiert als „besorgniserregendes, anhaltendes, subjektives Gefühl von körperlicher, emotionaler und/oder kognitiver Müdigkeit oder Erschöpfung mit Bezug zur Tumorerkrankung oder Tumorbehandlung, das nicht im Verhältnis zu aktuellen Aktivitäten steht und die übliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigt.“^{70,71} Tumor-assoziierte Fatigue beeinflusst im Gegensatz zur alltäglichen Fatigue den Körper (physisch), die Emotionen (affektiv) und die kognitiven Funktionen (mental). Sie besteht für mehrere Wochen und wird mit Ruhe oder Schlaf nur teilweise oder gar nicht erleichtert.⁷² Sie wird als überwältigende Müdigkeit in Ruhe, mangelnde Energie für alltägliche Tätigkeiten und Verlust der Vitalität/ des Elans beschrieben⁷³ und kann dadurch zu einer Beeinträchtigung des Lebens führen.⁷⁴

CRF ist eines der am weitesten verbreiteten Symptomen von Patientinnen und Patienten mit aktiver oder überstandener Krebserkrankung und eine häufige Nebenwirkung der Tumorthherapie.^{75,76} Durch die Entwicklung von effektiveren Krebsmedikamenten, welche die Heilungsraten für viele Krebsentitäten in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert haben, können neben der verlängerten Lebenszeit auch eine erhöhte behandlungsbedingte Morbidität bzw. veränderte Langzeitnebenwirkungen wie Tumor-assoziierte Fatigue beobachtet werden.⁷⁰

In Studien konnte bei ca. 50-75% der Menschen mit Krebs eine CRF diagnostiziert werden, wobei unter Radiotherapie die Prävalenz auf 60-93% und unter Chemotherapie sogar auf 80-96% anstieg.⁷⁷ Bei palliativen Patientinnen und Patienten wird die Prävalenz der Fatigue mit 88-99% angegeben und auch bei Remission wird von einem Fortbestehen der einschränkenden Symptomatik von Monate bis Jahre nach Beendigung der Therapie berichtet.⁷⁰ Anhand des Verlaufs kann die CRF in zwei Formen eingeteilt werden: die akute sowie chronische Fatigue. Wenn die Symptome über Monate oder Jahre anhalten oder später

erneut auftreten, spricht man von der chronischen Form. Es sind etwa 30% der Patientinnen und Patienten über 12 Monate betroffen. CRF stellt zudem einen unabhängigen Risiko-Faktor für das relapse-free und das overall survival dar.^{78,79} Die zwischen den Krebsentitäten beobachteten Unterschiede, könnten u.a. durch die unterschiedlichen Therapie-Regime bedingt sein.⁸⁰

Fatigue wird unter Therapie als störender als Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen empfunden, da diese Symptome im Gegensatz zur Fatigue leichter medikamentös behandelbar sind.⁸¹ Obwohl Fatigue durch die breitere Anerkennung des biopsychosozialen Krankheitsmodells sowie der gesteigerten Bedeutsamkeit der Lebensqualität zu einem wichtigem Aspekt der onkologischen Betreuung geworden ist,⁸² werden die Symptome der CRF oft nicht erkannt.⁷⁵ Vor allem die Unterscheidung zwischen Müdigkeit, Erschöpfung und Fatigue ist eine zentrale Herausforderung,^{83,84} die dazu führt, dass CRF immer noch zu selten diagnostiziert und behandelt wird.⁷⁰

Die Entstehung von CRF wird durch Faktoren der Krebserkrankungen und der Therapie bedingt, wobei vielfältige Erklärungsansätze bestehen und der genaue Mechanismus nicht abschließend verstanden ist. Grundlegend kann krebsassoziierte Fatigue in eine primäre sowie eine sekundäre Form eingeteilt werden. Die primäre Fatigue wird als Teil des inflammatorischen Tumorsyndroms gesehen und zeigt eine häufige Koinzidenz mit dem Anorexie-Kachexiesyndrom sowie mit Depression. Diese Form ist wahrscheinlich u.a. auf einen erhöhten Zytokin-Spiegel zurückzuführen. Im Gegensatz dazu steht die sekundäre Form in Zusammenhang mit unterschiedlichen tumor- oder therapiebegleitenden Symptomen und Komorbiditäten,⁷¹ die gemeinsam zur der Entstehung beitragen. Zu den in der Literatur genannten möglichen Ursachen zählen eine gestörte periphere Immunaktivierung mit erhöhten Spiegeln an proinflammatorischen Zytokinen (u.a. IL-6),⁸⁵⁻⁸⁷ wie es auch bei dem primären Fatigue-Syndrom zu beobachten ist.⁷¹ Es konnte außerdem ein klinischer Zusammenhang von Fatigue-Symptomatik und Muskelschwund beobachtet werden.⁸⁸ In der Literatur wird außerdem auf eine periphere Erschöpfung infolge verringerter Nahrungszufuhr,^{89,90} Veränderungen des zirkadianen Rhythmus⁹¹ sowie eine Veränderung der Signalwege der zirkadianen Achse durch Expression des epidermal growth factor receptor (EGFR)-Liganden⁹² als mögliche Ursachen hingewiesen. Es wurden auch Zusammenhänge zwischen CRF und endokrinologischen Dysbalancen durch die Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse^{86,93} sowie einer vorzeitigen Menopause bei Frauen beschrieben.⁹⁴

1.5.2 Diagnostik und Assessment der Tumor-assoziierten Fatigue

Nicht nur für die Diagnosestellung und die Therapie, sondern auch für die Anerkennung als einschränkende Krankheit, ist es wichtig zu berücksichtigen, dass Fatigue die subjektive

Wahrnehmung von Müdigkeit ist. Wie bei der Erfassung von Schmerz muss man sich hier auf die Beschreibung der Patientinnen und Patienten verlassen. Die NCCN hat eine Handlungsanweisung für das standardisierte Screening und das Management von CRF entwickelt.⁶⁹ Auf deren Grundlage sollten alle Krebspatientinnen und -patienten, die Symptome einer Fatigue zeigen, identifiziert und schnellstmöglich einer geeigneten Therapie zugeführt werden. Zu Beginn der Therapie bzw. beim Erstkontakt sowie bei gegebenem klinischem Verdacht sollten Screening- und Assessmentverfahren angewendet werden. Die NCCN betont in ihren Guidelines, dass die systematische Erfassung der Symptome in Form eines Selbstreports der entscheidende Bestandteil der Diagnosestellung sei. Durch die Erhebung der Krankheitsgeschichte, die Fremdanamnese z.B. bei Kindern, die körperliche Untersuchung und die Laborparameter können zusätzlich nützliche Information gewonnen werden. Die weitere Betreuung sollte vorzugsweise durch ein multidisziplinäres Team realisiert werden, welches aus ärztlichem und pflegerischem Personal, der Physiotherapie, dem Sozialdienst sowie der Ernährungsberatung besteht.⁶⁹

Der Fatigue-Diagnosealgorithmus wird nach der NCCN in vier Schritte unterteilt: Screening, Erstbeurteilung, Intervention und Reevaluation.⁶⁹ Für das initiale Screening, welches bei allen neuen Patientinnen und Patienten zur Feststellung des Schweregrades durchgeführt werden sollte, wird ein quantitatives oder semi-quantitatives Assessment z.B. mittels einer numerischen Ratingskala (NRS) wie das Linear Analogue Self-Assessment (LASA) vorgeschlagen. Dabei wird von den Patientinnen und Patienten auf einer Skala von 0 (keine Fatigue) bis 10 (schwerste Fatigue) die Schwere der eigenen Symptomatik eingeschätzt⁷⁰ (s. Appendix IV). Prinzipiell wird zwischen unidimensionalen Assessments mit nur einer Frage bezüglich der CRF und multidimensionalen Fragebögen mit mehreren Items unterschieden. Zu den unidimensionalen Assessments gehören neben dem LASA, das Brief Fatigue Inventory (BFI),⁹⁵ das MD Anderson Symptom Inventory⁹⁶ und die Cancer-related Fatigue Distress Scale.⁹⁷ Da diese Screening-Tools am einfachsten anwendbar sind, werden sie am häufigsten eingesetzt.⁹⁸ Zu den multidimensionalen Assessments, die nachfolgend angewandt werden können gehören u.a. der Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F), das Piper Fatigue Inventory und die Subskala des EORTC QLQ-C30.⁹⁷ In einer Reviewarbeit von Minton et al. wurden die verschiedenen Fragebögen miteinander verglichen, wobei keine klare Überlegenheit eines der Assessments gezeigt werden konnten.⁹⁸ Für die Diagnosestellung der CRF kann man sich auch an den diagnostischen Kriterien der American Fatigue Coalition orientieren,⁹⁹ die größtenteils mit denen der eigenständigen Krankheit des Chronic Fatigues Syndroms (CFS) übereinstimmen. Dabei müssen für die Diagnose eine signifikante Fatigue plus fünf weitere Begleitsymptome bestehen (s. Appendix V).

Bei der Symptomerhebung sollte berücksichtigt werden, dass Patientinnen und Patienten die Fatigue möglicherweise als unvermeidliche Nebenwirkung sehen und einen Wechsel auf ein weniger aggressives Medikament fürchten, wenn sie von ihren Symptomen berichten.⁸² Zu Beginn sollte zusätzlich eine fokussierte Diagnostik, inklusive einer laborchemischen Untersuchung, bezüglich möglicher Begleitfaktoren durchgeführt werden, die in einem potentiellen Zusammenhang mit den Beschwerden stehen könnten und therapierbar wären. Zu diesen Faktoren gehören Schmerzen, emotionaler Distress, Medikamente, Schlafstörungen, hormonelle Störungen, Anämie, Elektrolytstörungen, Mangelernährung, Immobilität sowie kardiopulmonale, renale, hepatische oder neurologische Funktionsstörungen. Da Fatigue und Depression oft gemeinsam einhergehen und zum Teil ähnliche Symptome zeigen, sollte auch diesbezüglich eine differentialdiagnostische Abklärung stattfinden.¹⁰⁰

Wenn eine moderate oder schwere Fatigue-Symptomatik (LASA ≥ 4 Punkte) besteht, schließt sich eine genauere Beurteilung der Beschwerden, der Krankheitsgeschichte und der aktuellen Krebsmedikation an. Die ständige Reevaluation der Symptome in sinnvollen Abständen während und nach der Therapie wird empfohlen.⁷⁰

1.5.3 Therapie der Tumor-assoziierten Fatigue

Die Behandlung der Fatigue ist ein wichtiger Bestandteil der Krebstherapie, da sie einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Gleichmaßen stellt die Umsetzung jedoch eine Herausforderung dar,¹⁰¹ da der Einfluss der CRF auf die Lebensqualität vom ärztlichen Personal immer noch unterschätzt wird.⁸² Die Patientenedukation ist eine zentrale Aufgabe, die auch vor Beginn einer möglicherweise Fatigue auslösenden Therapie stattfinden sollte. Diese sollte v.a. vermitteln, dass Fatigue eine mögliche Nebenwirkung und kein Zeichen eines Therapieversagens oder eines Progress darstellt.⁷⁰ Gleichzeitig sollen die aktive Krebserkrankung und mögliche Begleiterkrankungen kausal therapiert werden.¹⁰² Vom NCCN werden folgende Therapiemöglichkeiten empfohlen: Nicht medikamentöse Interventionen wie körperliches Training, psychosoziale Therapieansätze und Mind-Body-Interventionen sowie medikamentöse Behandlungsansätze.^{70,103}

Neben der reinen Vermittlung von Wissen bezüglich der Krankheitsentstehung und den möglichen Einflussfaktoren bilden psychosoziale Therapieansätze einen weiteren wichtigen Baustein in der Behandlung der CRF. Dabei sollen neue Verhaltensstrategien erlernt und vorhandene Ressourcen aktiviert werden, um eine veränderte Bewertung und einen verbesserten Umgang mit der Symptomatik zu erreichen. Dies trägt nachweislich zu einer Reduzierung der Symptome bei.¹⁰⁴ Diese Therapiegruppe umfasst Interventionen wie Psychoedukation sowie die kognitive Verhaltenstherapie (CBT). Psychoedukative Interventionen fördern das Einüben neuer Verhaltensweisen und das Selbstmanagement der Fatigue-Symptomatik durch die Vermittlung von Informationen und die angeleitete Ausführung bestimmter Aufgaben.¹⁰²

Die CBT ist die erfolgreichste psychosoziale Interventionsform bei CRF, deren zentraler Aspekt die gezielte Veränderung ungünstiger Denkmuster, Bewertungen sowie Verhaltensweisen in Bezug auf die Fatigue ist.^{105,106} Komplementärmedizinische Therapien bzw. Mind-Body-Interventionen wie Massage, Yoga, Muskelrelaxation, Stressbewältigung auf Grundlage von Achtsamkeit wurden in weiteren Studien als alleinige Maßnahmen und in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie verglichen. Es konnte die Effektivität dieser Therapieansätze belegt werden. Yoga zeigte vor allem während der Bestrahlung und nach Therapiebeendigung einen großen Effekt.⁴⁹ Auch Qigong und Akupunktur konnten in Studien als wirkungsvolle Intervention bestätigt werden.^{107,108}

Körperliches Training ist ein ebenso wichtiger Baustein der Therapie, da so der Kreislauf aus fehlender Bewegung, Mangel an Kondition und schneller Ermüdung durchbrochen und eine Reduktion der Fatigue-Symptomatik erzielt wird. Eine Cochrane Metaanalyse zur Sportintervention bei Fatigue (56 Studien, 4068 Teilnehmerinnen und Teilnehmer) konnte eine positive Wirkung von körperlichem Training während und nach Tumortherapie auf solide Tumoren wie Mamma- und Prostatakarzinom feststellen. Es konnte gezeigt werden, dass auch die Art der Sportintervention ausschlaggebend war, denn im Gegensatz zu den positiven Effekten von Aerobic gab es keine signifikanten Ergebnisse für Krafttraining und alternative Trainingsformen.¹⁰⁹ In einer systematischen Analyse von Hilfiker et al. zeigten sich im Gegensatz zur Cochrane Analyse für die Kombination von Entspannungsübungen, Massage und kognitiver Verhaltenstherapie mit verschiedenen Arten des körperlichen Trainings wie Aerobic, Krafttraining oder Yoga unter Therapie allesamt einen moderate bis große Wirkung. So kann für die Zeit während der Therapie je nach Patientenbedürfnissen die passende Sportart evidenzbasiert ausgewählt werden kann. Nach Beendigung der Therapie konnte gezeigt werden, dass die Ausübung von Yoga jedoch am wirkungsvollsten ist.^{70,110} Darüber hinaus empfiehlt das NCCN energiekonservierende Maßnahmen sowie Interventionen zum Ausgleich möglicher Ernährungsdefizite und Verbesserung der Schlafhygiene.⁶⁹

Die medikamentösen Therapien haben einerseits das Ziel spezifische Einflussfaktoren wie z.B. Anämie oder Malnutrition zu mindern und andererseits verursachende Elemente auf neuronaler Ebene zu beeinflussen. Zu den Optionen zählen u.a. Psychostimulanzien, Kortikosteroide, Antidepressiva, Erythropoetin und Ginseng. Die aktuelle Studienlage zeigt gemischte Effekte bezüglich der Wirksamkeit von Methylphenidat, wobei eine neuere Studie die positive Wirkung betont.¹¹¹ Die NCCN empfiehlt daher die Gabe von Methylphenidat für Patientinnen und Patienten unter Tumortherapie nur in Betracht zu ziehen, wenn andere Gründe der Fatigue ausgeschlossen werden konnten. Für die Anwendung von Modafinil spricht die NCCN keine Empfehlung aus.⁶⁹ In Deutschland können beide Substanzen lediglich off-label eingesetzt werden. Kortikosteroide führen zu einer Verbesserung der Lebensqualität,

wobei die Studienlage bezüglich der Wirkung auf die Fatigue-Symptomatik nicht eindeutig ist. Daher sollte die Gabe nur in einer palliativen Situation¹¹² und aufgrund möglicher Nebenwirkungen zeitlich begrenzt erfolgen.⁷¹ Aufgrund der Assoziation mit Depressionen und der Ähnlichkeit der Symptomatik wurde auch die Wirksamkeit von Antidepressiva untersucht, wobei keine positiven Effekte gezeigt werden konnten¹¹³ und die NCCN die Anwendung nicht empfiehlt.^{69,71} Auch Ginseng-Extrakte, sowohl aus *Panax quinquefolius* als auch aus *Panax ginseng*, können die Symptomatik der Fatigue lindern.^{114,115} Unter der Gabe von blutbildungsfördernden Medikamenten wie Erythropoetin oder Darbopoetin alpha konnte ebenfalls eine Abnahme der Fatigue-Symptomatik gezeigt werden,^{116,117} jedoch wurde in neueren Studien auf eine erhöhte Rate an Komplikationen (Thromboembolien, Hypertension, Thrombopenie und Blutungen) hingewiesen.¹¹⁸ Die S3-Leitlinie Palliativmedizin empfiehlt die Gabe von Erythropoetin aufgrund der ungünstigen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht.⁷¹

In der Therapie der Fatigue sollte ein multimodales Therapiekonzept angewendet werden, wobei aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage der medikamentösen Optionen in diesem Gebiet weitere Forschung benötigt wird.⁷¹

1.5.4 Tumor-assoziierte Fatigue unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Fatigue ist die häufigste immunvermittelte Nebenwirkung unter Immuncheckpoint-Blockade.⁵⁵ Es wird vermutet, dass der Wirkmechanismus der ICI eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Fatigue spielt.¹¹⁹ In einem systematischen Review aus dem Jahr 2016 hatten CTLA-4-Inhibitoren ein höheres Risiko und PD-1-Inhibitoren ein geringeres Risiko für das Auftreten von Fatigue im Vergleich mit den konventionellen Kontrollregimen.¹²⁰ Dies wird von systematischen Reviews aus den Jahren 2018 und 2020 bestätigt, in denen die Behandlung mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren im Vergleich zu den Standardtherapien mit einer geringeren Inzidenz und einem geringeren relativen Risiko für die Entwicklung von Fatigue und weiteren adverse events korreliert.^{121,122} Da die CRF jedoch eine beeinträchtigende Nebenwirkung darstellt, ist das Verständnis der Entstehung unter ICI-Therapie und die Entwicklung von therapeutischen Optionen essentiell. Die kausalen Zusammenhänge in der Entstehung von Fatigue als immunvermittelte Nebenwirkung sind noch nicht vollständig verstanden. Es wird jedoch eine Beteiligung von Zytokinen v.a. Interleukin-6 vermutet, wobei die multifaktorielle Genese der CRF weiterhin berücksichtigt werden muss. Die Bedeutung von IL-6 während der Therapie mit ICI wurde in letzter Zeit eingehend analysiert, wobei auch dessen Einfluss auf Fatigue untersucht wurde. So ist ein hoher Baselinespiegel von IL-6 und eine erhöhte CRP-Messung unter Monotherapie mit Nivolumab oder Ipilimumab sowie bei Kombinationsgabe mit einem geringerem Überleben assoziiert.¹²³⁻¹²⁵ Gleichzeitig wurde herausgefunden, dass erhöhte Serumwerte von IL-6 in Woche 12 bei Behandlung mit Nivolumab oder Ipilimumab alleine mit einem Therapieansprechen in Verbindung gebracht werden können.^{123,124} IL-6 ist

eines der Zytokine, welches eine wichtige Rolle in der Entstehung des primären Fatigue-Syndroms und des cytokine release syndromes unter Immuntherapie spielt. Letzteres kann sich ebenfalls mit leichten grippeähnlichen Symptomen wie z.B. Fatigue bis hin zu schweren Organtoxizitäten äußern.³⁹ Diese Zusammenhänge deuten darauf hin, dass die Gabe von PD-1/PD-L1 Inhibitoren eventuell zu einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen führt. Die Fatigue könnte also u.a. als der klinische Ausdruck des erhöhten Zytokin-Spiegels verstanden werden. Eine anhaltende Fatigue-Symptomatik während der Therapie könnte daher ein Hinweis auf einen weiterhin erhöhten Zytokin-Spiegel sein, was das klinische Outcome verschlechtert.¹²⁶ Andere irAEs wie endokrine, dermatologische oder gastrointestinale Nebenwirkungen, denen wahrscheinlich andere Entstehungsmechanismen zugrunde liegen (s. Kapitel irAEs), werden in der Literatur eher als Zeichen eines verbesserten Ansprechens gedeutet.¹²⁶ In einer Studie von Cortellini et al. wurde die Entstehung von Fatigue und deren prognostische Wirkung untersucht. Nach dem zeitlichen Auftreten von immune-related(ir)-Fatigue wurde in early ir-fatigue, innerhalb des ersten Monats nach Therapiebeginn, und delayed ir-fatigue, nach dem ersten Monat, unterschieden. Es wurde herausgefunden, dass early ir-fatigue ein negativer prädiktiver Faktor für progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) darstellt, wobei zu berücksichtigen ist, dass es ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem schlechten Performance-Status und der Krankheitslast gibt. Für die delayed ir-fatigue konnte kein Zusammenhang mit klinischen Outcomes festgestellt werden.¹²⁶ Diese Erkenntnisse legen nahe, dass das klinische Symptom Fatigue, unabhängig vom zugrunde liegenden Mechanismus, einen negativen Einfluss auf das Überleben unter der Therapie mit ICI haben kann und sie verdeutlichen die Relevanz der Untersuchung.

Bei Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren sollte bei Auftreten von Symptomen einer Fatigue auch an eine Beteiligung des endokrinen Systems gedacht werden. Die ausgelösten Entzündungen der Schilddrüse, Hypophyse oder der Nebenniere und können mit einer unspezifischen Symptomatik wie u.a. Fatigue, Übelkeit und Kopfschmerzen in Erscheinung treten. Hypothyreoidismus tritt gehäuft unter CTLA-4 Inhibitoren und Hypophysitis und Hyperthyreoidismus vor allem bei Therapie mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren auf.¹³

Bei hinweisender Symptomatik sollte eine endokrinologische Abklärung zum Ausschluss einer Beteiligung des hormonellen Systems erfolgen.

1.6 Psychosoziale Komorbiditäten

Eine Tumorerkrankung stellt für Patientinnen und Patienten eine existentielle Lebenskrise dar. Die Auseinandersetzung mit Tod und Sterben sowie den damit verbundenen Ängsten wird als eine wesentliche Belastung wahrgenommen. Die Probleme können dabei in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung auftreten und alle Lebensbereiche beeinflussen.¹²⁷ Das Spektrum der psychosozialen Beschwerden reicht von normalen Belastungsreaktionen, welche sich durch Sorgen, Ängste sowie Gefühlen von Traurigkeit, Hilfs- und Hoffnungslosigkeit manifestieren und als Teil der Krankheitsverarbeitung verstanden werden können, bis hin zu diagnostizierbaren, psychischen Störungen. Diese grenzen sich die sich durch ihre Schwere und Dauer von den Belastungsreaktionen ab.^{128,129} Die psychischen Störungen entwickeln sich multifaktoriell aus den Interaktionen der körperlichen Erkrankung und der Behandlung sowie den persönlichen Bewältigungsressourcen und den psychischen Vorerkrankungen. Die Reaktion auf die belastende Situation sollte folglich nicht als die alleinige Erklärung herangezogen werden.¹²⁷ Es ist dennoch ein zeitlicher Zusammenhang mit Ereignissen wie u.a. Diagnosestellung, Beendigung der Primärtherapie sowie Rezidiv und Progress zu beobachten.¹³⁰ Die Schwere der Tumorerkrankung und der Behandlung, der soziale Status, ein jüngeres Alter, weibliches Geschlecht sowie psychische Vorerkrankungen erhöhen das Risiko einer psychischen Störung.¹³¹

Die Unterscheidung von normaler Belastungsreaktion sowie psychischen Komorbiditäten, welche anhand der ICD-Klassifikation diagnostizierbar sind, ist ein essentieller Bestandteil für die Planung der weiteren Behandlungsmaßnahmen. Der Behandlungsbedarf wird jedoch oft nicht oder nicht rechtzeitig erkannt.^{128,132} Die Bedeutsamkeit des frühen Erkennens sowie der Behandlung der psychosozialen Probleme, wird in internationalen und nationalen Richtlinien betont,¹³³ denn psychosoziale und psychoonkologische Betreuung trägt nachweislich zur Verbesserung der Lebensqualität bei.¹³⁴

1.6.1 Distress

Distress ist eine häufige Erfahrung von Krebspatientinnen und -patienten, welche zeitlich nicht an ein bestimmtes Ereignis gebunden ist, sondern bei der initialen Diagnosestellung sowie im weiteren Verlauf der Krankheitsgeschichte auftreten kann.¹³⁵ Distress wird vom NCCN als „multifactorial, unpleasant experience of an emotional, psychological, social, or spiritual nature that interferes with the ability to cope with cancer, its physical symptoms, and its treatment“ definiert.¹³³

Dabei beinhaltet der Überbegriff Distress normale Gefühle wie Traurigkeit und Angst, kann aber auch in klinische apparente Depressionen, Angststörungen, Panik sowie existentielle oder spirituelle Krisen münden. Der Begriff Distress wurde von NCCN gewählt, um die Nutzung

von stärker stigmatisierten Wörtern wie psychiatrisch oder psychologisch zu vermeiden und so die Zugänglichkeit für Patientinnen und Patienten, aber auch für die Behandelnden zu verbessern.¹³³

Distress tritt bei onkologischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung vermehrt auf (25-60% vs. 7%).¹³⁶ In verschiedenen Studien konnten u.a. Frauen und jüngere Patientinnen und Patienten als Gruppen mit einer höheren Prävalenz von Distress identifiziert werden.¹³⁵ Es wurde ebenfalls herausgefunden, dass nur 10% der Personen mit Distress tatsächlich identifiziert werden und das Angebot psychosozialer Unterstützung erhalten.¹³³ Höhere Distress-Werte sind mit einer schlechteren Lebensqualität und einer verminderten Überlebensrate assoziiert.¹³⁵ Daher empfehlen die NCCN-Guidelines das Distress-Screening als Routinemaßnahme bei allen onkologischen Patientinnen und Patienten zu etablieren.¹³⁷ Eine frühe Diagnostik und Therapie resultiert nicht nur in einer geringeren Anzahl an telefonischen Konsultationen und auf Angst zurückzuführender Besuche, sondern vermindert auch die Entwicklung von schweren Depressionen und Angsterkrankungen. Weiterhin werden so die Kommunikation und die Therapieadhärenz verbessert.¹³³ Da Zeitbeschränkungen sowie Stigmatisierung von psychologischen Bedürfnissen in der klinischen Praxis oft zu einer fehlenden Berücksichtigung eben dieser führt, ist der Einsatz von Screening-Tools, welche bei der Identifizierung von Problembereichen helfen, essentiell.¹³³ In einer Studie von Mitchell et al. konnte gezeigt werden, dass sehr kurze Screening-Tools wie das Distress-Thermometer von ca. zwei Drittel der klinischen Ärztinnen und Ärzte als gut umsetzbar bewertet wurden.¹³⁸ Vom NCCN wird das Distress-Thermometer, welches der numerischen Schmerzbewertung ähnelt, für das initiale Screening empfohlen. Auf einer Skala von 0 (kein Distress) bis 10 (stärkster Distress) wird die aktuelle psychische Belastung eingeschätzt. Bei einem Wert von ≥ 4 (moderater oder schwerer Distress) sollte sich eine intensivere Exploration der Beschwerden anschließen. Es sollte je nach identifizierten Problembereichen die Betreuung durch Psychologinnen und Psychologen, Sozialarbeitende usw. vermittelt werden. Symptome, die weiterer Abklärung bedürfen, sind exzessive Angst und Traurigkeit, Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit, schwere familiäre Probleme und spirituelle Krisen.¹³³ Laut NCCN nehmen die Ärztinnen und Ärzte sowie das pflegerische Personal die Schlüsselposition in der Identifizierung ein und sind demnach für die Einleitung der nächsten Schritte verantwortlich.¹³³ Psychosoziale Interventionen reduzieren nicht nur Distress, sondern verbessern auch die allgemeine Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Krebs.¹³⁹⁻¹⁴¹ Die Bedeutsamkeit dieses Therapieaspekts wurde 2007 in einer Reviewarbeit vom US Institute of Medicine betont, welches die Wirkung von psychologischen, sozialen und pharmakologischen Interventionen auf die Lebensqualität, die Symptomlast und das Überleben untersucht hatte.¹⁴⁰ Es wurde geschlussfolgert, dass psychosoziale Aspekte in die Routinebetreuung von Krebspatientinnen und -patienten integriert werden müssen, wobei die

kognitive Verhaltenstherapie, supportive Psychotherapie und Familien- und Paartherapie als Optionen angeführt werden.¹⁴⁰

1.6.2 Depressionen

Die Erhebung von psychischen Komorbiditäten von Krebspatientinnen und -patienten erfolgte in vielen epidemiologischen Studien. Es können jedoch keine präzisen Zahlen zum Vorkommen angegeben werden, da sich nicht nur die Stichproben anhand der Krebserkrankungen voneinander unterscheiden, sondern auch die Erhebungen mit unterschiedlichen Methoden durchgeführt wurden.¹²⁷

Die häufigsten Komorbiditäten sind Anpassungsstörungen, Angststörungen, Depressionen sowie Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) (s. Tab. 2). Anpassungsstörungen können als Folge einer definierbaren Belastung betrachtet werden und äußern sich durch Symptome wie depressive Stimmung, Ängste, Besorgnis, Verzweiflung, Gefühle der Überforderung oder Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags.¹²⁷ Die Angaben der Prävalenz wird mit 2-52% angegeben, wobei die Schwankungen z.T. durch fehlende operationalisierte Symptomkriterien erklärt werden können.¹³¹ Die Prävalenz der posttraumatischen Belastungsreaktionen ist mit 0-32% die geringste unter den vier genannten psychischen Störungen und hat erst in den letzten Jahrzehnten Berücksichtigung in der psychoonkologischen Forschung gefunden.¹²⁷ Angststörungen zeichnen sich im Gegensatz zu normalen Ängsten durch ihre Intensität und die Dauer aus. Zudem ist die Angstreaktion der auslösenden Situation nicht angemessen, wobei die physiologischen, kognitiven und emotionalen Reaktionen jedoch gleich sind. Die Ängste von Krebspatientinnen und -patienten resultieren aus den Unsicherheiten und der Bedrohung, die die Erkrankung mit sich bringt. Die Mitteilung der Diagnose Krebs oder eines Rezidivs kann zu einem initialen Schock führen, der sich durch Ungläubigkeit sowie mit ängstlich-depressiven Symptomen äußern kann. Wenn diese Symptomatik innerhalb von ca. sieben bis zehn Tagen vergeht, kann sie jedoch als „normale“ Angstreaktion bezeichnet werden. Durchschnittlich leiden etwa 25% (Range: 1-49%) der Krebspatientinnen und -patienten an Angststörungen, wobei generalisierte Angststörungen, Panikstörungen sowie phobische Ängste die größte Bedeutung haben. Studien mit standardisierten Interviews zeigten jedoch geringere Prävalenzen von 8 bis 30%.¹²⁷

Angst und Traurigkeit gehören zu den normalen Reaktionen nach belastenden Ereignissen wie z.B. der Mitteilung der Krebsdiagnose, wobei sie in der Regel jedoch von alleine wieder vergehen. Klinische Depressionen sind nach ICD-10 durch die Leitsymptome gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit sowie Verminderung des Antriebs gekennzeichnet, die jedoch unverhältnismäßig lang anhalten und in ihrer Intensität nicht in einem angemessenen Verhältnis zu den auslösenden Ereignissen stehen. Zusatzsymptome sind verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und

Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen, Schlafstörungen sowie verminderter Appetit. Depressive Symptome müssen mindestens 14 Tage bestehen, um die entsprechende Diagnose bei Vorliegen der ICD-10-Kriterien stellen zu können.¹⁴² Im Mittel leidet etwa jeder vierte Krebserkrankte an Depressionen (Range: 0-58%), wobei die Prävalenz in Studien mit klinischen Interviews bei nur 15% liegt. Neben belastende Lebensereignissen kurz vor oder während der Diagnose und fehlenden Ressourcen, gehören Symptome wie Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression.¹²⁷

Tabelle 2: Psychische Komorbidität bei Krebserkrankungen

Störungsbild (ICD)	Gesamtprävalenz
Anpassungsstörungen (F43.2)	2% bis 52%
Angststörungen (F40, 41)	1% bis 49%
Depression (F32)	0% bis 58%
Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1)	0% bis 32%

Modifiziert nach Weis et al. 2011, Psychological comorbidity in patients with cancer.

Für Diagnostik von psychosozialen Komorbiditäten existieren verschiedene validierte psychoonkologische Messverfahren, die zumeist durch Selbst- oder Fremdeinschätzung erfolgt.¹²⁷ Der Patient Health Questionnaire (PHQ-D) ist ein Messinstrument mit hoher Reliabilität und Validität für die häufigsten psychischen Störungen. Für die Erfassung der Depression kann das Modul PHQ-9 mit neun Fragen eingesetzt werden, welches eine hohe Sensitivität (95%) und Spezifität (86%) aufweist. Obwohl er nicht spezifisch dafür entwickelt worden ist, zeigt der PHQ-9 für das Screening von Krebspatientinnen und -patienten gute Ergebnisse und es liegen Vergleichswerte für verschieden Tumordiagnosen vor.¹⁴³

1.6.3 Wechselwirkungen von Fatigue und Depressionen

Das National Institute of Health (NIH) forderte 2002 in einem Statement eine stärkere Fokussierung auf das Symptommanagement bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen und benannte dabei Fatigue, Depressionen und Schmerzen als zentrale Aspekte.¹⁴⁴ Depressionen und Fatigue können beide durch die Krebserkrankung selber und durch die Therapie entstehen. Die psychologischen Symptom der Depression zeigen dabei eine hohe Korrelationen mit der CRF.¹⁰⁰ Brown et al. zeigten, dass im Durchschnitt eine Korrelation von 0,56 (95% CI, 0,54 bis 0,58) zwischen Fatigue und Depression vorliegt (51 Studien). Es wird vermutet, dass in die Entstehung verschiedene physiologische, biochemische und psychologische Systeme involviert sind.¹⁴⁵

1.7 Lebensqualität

Durch den stetigen Fortschritt der onkologischen Therapien und die dadurch gesteigerte Lebenserwartung, sollten neben neuen Langzeitnebenwirkungen auch weitere Aspekte wie z.B. die Lebensqualität bei der Betreuung von Patientinnen und Patienten stärker berücksichtigt werden.¹⁴⁶

1.7.1 Definition von Lebensqualität

Eine allgemeingültige Definition für den Begriff Lebensqualität zu finden stellt auf Grund der Subjektivität und Heterogenität eine Herausforderung dar. Die WHO gibt einem Positionspapier an, dass keine einheitliche Definition von Lebensqualität bestehe und betont, dass sie eine subjektive Empfindung sei. Es sollte gleichzeitig berücksichtigt werden, dass es sich um multidimensionalen Begriff handelt, der durch viele Bereiche des alltäglichen Lebens beeinflusst werden kann. Dem folgend formulierte sie ihre Definition von Lebensqualität: „WHO defines Quality of Life as individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, personal beliefs and their relationship to salient features of their environment.“¹⁴⁷

Die Definition der S3-Leitlinie Palliativmedizin orientiert sich an den Positionspapieren der WHO und definiert Lebensqualität wie folgt: „Die für [sie/] ihn wesentliche Komponenten von Lebensqualität und deren Priorisierung bestimmt [die Patientin/] der Patient selbst. Sie konstituiert sich aus allen individuell denkbaren Faktoren und geht über das Erleben krankheitsassoziiertes Aspekte hinaus.“⁷¹ Die spezifischere gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wird beschrieben als „HRQoL ist die subjektive Selbsteinschätzung von Individuen oder Gruppen im Hinblick auf physische, psychische, soziale und alltagsnahe Aspekte des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit. Sie erfasst nicht die äußeren Faktoren, die Lebensqualität bestimmen bzw. bedingen. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität existieren psychometrisch geprüfte und normierte Messinstrumente“.⁷¹ Sehr verkürzt kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität also als die subjektive Einschätzung des eigenen Gesundheitszustands und der eigenen Funktionsfähigkeit verstanden werden.

Insgesamt ist die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Krebserkrankung schlechter als die der Normalbevölkerung.¹⁴⁸ Neben klinischen Aspekten wie Krankheitsstadium, Prognose, Komorbiditäten, aktuellen Beschwerden sowie dem Performance Status, werden auch soziodemographische Charakteristika wie Geschlecht,

Alter, Bildungsniveau sowie sozialer Status und sozialer Rückhalt als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Krebspatientinnen und -patienten beschrieben und diskutiert.^{148,149}

1.7.2 Messinstrumente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL)

Die biomedizinischen Indikatoren des Therapieerfolgs wie Überleben oder krankheitsfreies Überleben bilden die Grundlage der Entscheidungsfindung in der Tumorthherapie. In den letzten Jahren hat die gesundheitsbezogene Lebensqualität an Bedeutung in der onkologischen Behandlung gewonnen und wird neben verlängerter Überlebenszeit oder Normalisierung pathologischer Befunde als wichtiges Therapieziel betrachtet. Dabei stehen die objektiven, klinischen Befunde nicht zwangsläufig in Relation mit der subjektiven Einschätzung. In der Palliativmedizin stellt die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten, die von einer nicht-heilbaren Krebserkrankung betroffen sind, sowie ihrer Angehörigen den zentralen Aspekt dar.⁷¹ Den patient reported outcomes measurements (PROMs) bezüglich der HRQoL kommen dabei eine wichtige Bedeutung zu, da die subjektive Sicht auf die Symptome und die körperlichen Fähigkeiten definierend für die Lebensqualität sind. Sie können zusätzlich zur Bewertung der Effektivität einer Behandlung herangezogen werden.¹⁴⁶ Die Arbeitsgruppe Outcomes Measurement Working Group des NCI hat verfügbare Messinstrumente evaluiert und befand abschließend, dass die Erfassung der HRQoL durch ein selbständiges Assessment erfolgen sollte, welche unter anderem die Aspekte Beeinträchtigung durch die Symptome, Funktionsfähigkeit und Gesamtbefinden beinhalten sollte.¹⁴⁶ Durch Fragen bezüglich der Einschränkungen auf physischer, psychischer, sozialer Ebene sowie der Probleme in unterschiedlichen Lebensbereichen wird der multidimensionale Charakter der HRQoL erfasst.¹⁴⁶ Häufig wird dazu der Fragenkatalog der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30), dessen Validität und Reabilität in multikulturellen Settings belegt wurde.¹⁵⁰

Laut mehreren Studien findet das Potential der PROMs die Therapieplanung und die Betreuung von Patientinnen und Patienten sowie das Überlebenden zu verbessern immer mehr Anerkennung.¹⁴⁶ Ein Literaturreview aus dem Jahr 2009 zeigte, dass die Lebensqualität bzw. Teilaspekte einen unabhängigen, signifikanten prognostischen Faktor für das Überleben darstellen, wobei die Baseline-Erhebung am aussagekräftigsten war.¹⁵¹ Die globale Lebensqualität, Appetitverlust, Fatigue und Schmerzen waren allein betrachtet und in Kombination dabei die wichtigsten Indikatoren. Die durch die PROMs erhobene Lebensqualität wird im gleichen Paper eine starke prädiktive Bedeutung als den üblichen klinischen Parametern beigemessen.¹⁵¹

1.7.3 Lebensqualität unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

In der Checkmate 066 Studie zeigte sich in der Nivolumab-Gruppe über den Zeitraum von 15 Monaten keine Verschlechterung der HRQoL im Vergleich zur Baselinemessung. Neben dem Überlebensvorteils wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nivolumab im Vergleich zur Standardtherapie als besser bewertet, da die Nebenwirkungen gut therapierbar waren.¹⁵² Auch in der klinischen Studie Checkmate 067 konnte bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter 12-wöchiger Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab oder Nivolumab alleine eine konstante Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 gemessen werden. Im Vergleich zu der Gabe Ipilimumab alleine zeigt sich ebenfalls keine signifikante Verschlechterung. Dabei ist auffällig, dass sich trotz der Unterschiede im Auftreten der Grad 3 und 4 irAEs in den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität ergaben. In der Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab traten bei 58,5% der Patientinnen und Patienten schwere irAEs auf, unter Gabe von Ipilimumab sowie Nivolumab bei 27,7% bzw. 20,8%.⁵⁹ Die Checkmate 141 Studie konnte ebenfalls zeigen, dass die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Platin-refraktärem oder metastasiertem SCCHN unter Therapie mit Nivolumab langsamer abnahm als in der Vergleichsgruppe.¹⁵³ In einer Metaanalyse bezüglich der Unterschiede von patient-reported outcomes zwischen PD-1/PD-L1-Inhibitoren und der Standardtherapie bei fortgeschrittenem Krebsleiden wurde ebenfalls der EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität unter PD-1/PD-L1-Inhibition signifikant weniger und langsamer abgenommen hat als in der Gruppe der Standardtherapie.¹⁵⁴

1.7.4 Wechselwirkungen von Fatigue und Lebensqualität

Wie im Kapitel Fatigue bereits beschrieben, wird der Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität von den Behandelnden meist unterschätzt.^{82,155,156} Das Symptom Fatigue ist jedoch ein starker und unabhängiger prädiktiver Faktor für die globale Lebensqualität.¹⁵⁵ Darüber hinaus beeinflusst sie u.a. die funktionalen und ökonomische Aspekte und verschlechtert die Wahrnehmung sowie die Bewertung von Symptomen wie Schmerzen, Nausea und Dyspnoe.¹⁵⁷ In einer Analyse von Gupta et al. konnte außerdem gezeigt werden, dass die starke Assoziation von Fatigue und Lebensqualität unabhängig von Alter und den Vortherapien besteht.¹⁵⁸

1.8 Fragestellung

Immuncheckpoint-Inhibitoren gehören zu den wichtigsten Entwicklungen der onkologischen Forschung in letzten Jahrzehnten und verändern maßgeblich die Prognose für viele Krebsentitäten. Die exakten Wirkmechanismen und die Entstehung der Nebenwirkungen sind, wie in der Einleitung beschrieben, umfassend analysiert, aber noch nicht abschließend verstanden. Das Verständnis über die immunologischen Tumoreffekte sowie die Wirkungen der ICI auf zellulärer Ebene sind für die frühzeitige Behandlung von irAEs essentiell. Gleichzeitig konnte auch die Pathogenese der Krebs-assoziierten Fatigue noch nicht abschließend geklärt werden, die als Hauptnebenwirkung unter der Therapie mit ICI genannt wird.¹²⁰ Man geht von verschiedenen immunologischen und hormonellen Veränderungen aus, die in Zusammenspiel mit weiteren Einflussfaktoren zur Entstehung beitragen. Für die Analyse des Einflusses der irAEs auf die Entstehung von Fatigue sollten daher auch die zugrundeliegenden Mechanismen diskutiert und verglichen werden.

In der Bewertung und beim Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren sollten jedoch nicht nur die organspezifischen Nebenwirkungen, sondern auch Aspekte wie psychosoziale Komorbiditäten sowie Lebensqualität Berücksichtigung finden. Die Bedeutung der Lebensqualität wurde schon 1996 durch die ASCO betont, welche empfahl die Gabe von Medikamenten ohne direkten Einfluss auf das Überleben in Betracht zu ziehen, wenn sie die Lebensqualität verbessern.¹⁵⁹ Der negative Einfluss der CRF auf die Lebensqualität wurde bereits beschrieben,¹⁶⁰ ist aber ein bislang vernachlässigter Aspekt im Bereich des Nebenwirkungsmanagements in der onkologischen Therapie.

In der vorliegenden Arbeit soll daher die systematische Erhebung von Lebensqualität, Fatigue und immunvermittelten Nebenwirkungen sowie weiteren psychosozialen Belastungen, wie u.a. Distress und Depressionen, in einem heterogenen Patientenpool unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erfolgen. Es soll zudem die Umsetzbarkeit und die Anwendbarkeit der Screening-Tools LASA, Distress Thermometer und PHQ-9 im klinischen Alltag getestet und evaluiert werden. Daran anschließend soll eine detaillierte Auswertung von Fatigue und HRQoL sowie deren Interaktion und Assoziation mit weiteren Nebenwirkungen stattfinden und die Relevanz der frühzeitigen Fatigue-Diagnostik sowie der gezielten Erhebung der Lebensqualität untersucht werden. Da die Daten im klinischen Alltag losgelöst von selektierten Studienpopulationen erhoben werden, sollen die Erkenntnisse dazu beitragen, die Lücke zwischen klinischer Forschung und alltäglicher Patientenbetreuung zu verkleinern. Ziel dieser Arbeit ist zudem die Evaluation der etablierten Fragebögen in Bezug auf Umsetzbarkeit und Vergleichbarkeit. Dies soll dazu beitragen die Standardversorgung von Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren durch das Angebot rechtzeitiger Interventionsmaßnahmen und psychosozialer Unterstützung zu verbessern.

2 Methoden

2.1 Ethische Grundsätze

Das Konzept der Studie wurde der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und vor Beginn der Studie lag ein positives Votum (Antragsnummer EA4/03714) vor. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine mündliche und schriftliche Aufklärung über die Studie und bestätigten schriftlich die freiwillige Teilnahme.

2.2 Studiendesign

Für die vorliegende Studie wurden im Zeitraum vom 30.11.2017 bis 7.12.2019 Patientinnen und Patienten aus der Ambulanz „Interdisziplinäre Medikamentöse Tumortherapie“ des Campus Benjamin Franklin, der Therapieambulanz des „Hauttumorcentrums Charité“ an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie sowie der Ambulanz der interdisziplinären Uro-Onkologie an der Klinik für Urologie am Campus Charité Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Die Patientenakquirierung erfolgte ausschließlich für die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten.

2.3 Stichprobe

Die Einschlusskriterien für die Studie waren die Diagnose einer Krebserkrankung und eine ambulante Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in einer der oben genannten Einrichtungen. Die unterschiedlichen Entitäten der Krebserkrankungen sowie die Anzahl und Art der Vortherapien wurden erhoben, stellten jedoch kein Ausschlusskriterium dar. Die Ausschlusskriterien waren lediglich eine fehlende schriftliche Einwilligungserklärung, fehlende Einwilligungsfähigkeit sowie die Teilnahme an einer Zulassungsstudie bezüglich Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Es wurden zwei Stichprobengruppen gebildet. Patientinnen und Patienten der ersten Gruppe wurden bei Beginn der Therapie mit ICI in die Studie eingeschlossen und über 12 Wochen begleitet. Anschließend erfolgte eine Follow-up-Erhebung. Die zweite Gruppe setzt sich aus zufällig ausgewählten Patientinnen und Patienten zusammen, welche bei Befragung die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bereits länger als 12 Wochen erhielten. Die Gruppen erhielten anhand des Erhebungsmusters die Bezeichnungen „Follow-up“ und „Einmalige Erhebung“.

2.4 Datenerhebung

Für die gezielte Evaluation der irAEs, der CRF, der HRQoL und der psychosozialen Belastungen unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde eine Datenerhebung mittels Selbsterhebungsfragebogen gewählt. Der Fragebogenkatalog wurde eigens für diese Dissertation zusammengestellt. In der Gruppe „Follow-up“ begann der individuelle Erhebungszeitraum am Tag der ersten Medikamentengabe und endete 12 Wochen nach Therapiebeginn. So konnte der Zeitraum erfasst werden, in dem nach aktuellem Forschungsstand mit höchster Wahrscheinlichkeit irAEs auftreten.¹³ Wenn die Patientinnen und Patienten die Fragebögen aufgrund von Sehschwäche oder körperlicher Einschränkung nicht selbstständig beantworten konnten, wurden sie beim Ausfüllen unterstützt.

Die initiale Datenerhebung erfolgte durch einen Fragebogen mit folgenden Abschnitten:

1. Persönliche Daten
2. Aktuelle psychische Belastung (Distress-Thermometer)
3. Aktuelle körperliche Beschwerden (MIDOS²)
4. Liste der möglichen irAEs
5. Depressionen (PHQ-9)
6. Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
7. Müdigkeit und Erschöpfung (LASA und Kriterien der American Fatigue Coalition)
8. Erwartungen an die Therapie
9. Informationsquellen
10. Krankheitsgeschichte (Diagnose, Vortherapien, Vorerkrankungen etc.)

Für die 12 Wochen bis zum Abschluss des Erhebungszeitraumes wurde den Patientinnen und Patienten Therapietagebücher mitgegeben. Diese beinhalteten wöchentliche Fragebögen, die am Ende jeder Woche beantwortet werden sollten und die Veränderung der medikamentösen Therapie sowie mögliche Nebenwirkungen dokumentierten. Der Abschlussfragebogen wurde mindestens 12 Wochen nach Therapiebeginn an die Patientinnen und Patienten ausgeteilt und setzte sich aus den Abschnitten 1-8 des ersten Fragebogens zusammen. Es wurde im Segment körperliche Beschwerden, d.h. den möglichen irAEs, der Zeitraum seit Beginn der Therapie retrospektiv abgefragt, um die bei ausgebliebener Beantwortung des Tagebuchs, das Auftreten der irAEs trotzdem zeitlich einordnen zu können. Fehlende Angaben wurden aus der Patientendatenbank (SAP) der Charité entnommen.

Der Fragebogen der Gruppe „Einmalige Erhebung“ ist identisch zum Fragebogen bei Therapiestart, wobei das Auftreten der körperlichen Symptome retrospektiv für den Zeitraum seit Beginn der Therapie abgefragt wurde. Die anderen Screening-Fragebögen wurden in ihrer Originalvariante unverändert belassen und bilden den Ist-Zustand ab.

2.4.1 Distress-Thermometer (DT)

Die Erhebung des Distress erfolgt durch Einsatz des Distress-Thermometers (DT) (s. Appendix I). Das DT ist ein stilisiertes Thermometer mit einer Likert-Ratingskala von 0 (Keine Belastung) bis 10 (Extreme Belastung), welches als einfaches Screeningtool zur Messung des Distress entwickelt und in 26 Sprachen übersetzt wurde, wovon 18 eine ausreichende Validität in Studien zeigten. Der im DT erreichte Wert kann genutzt werden, um die initiale Belastung zu erfassen sowie den Verlauf zu dokumentieren. Darüber hinaus kann er hilfreich sein zu ermitteln, wann psychosoziale Unterstützung angeboten werden sollte.¹³⁵ Die Patientinnen und Patienten beurteilen selber die Ausprägung des Distress in der letzten Woche. Der Cut-off-Wert auf Grundlage dessen weitere Diagnostik durchgeführt werden sollte, beträgt ≥ 4 Punkte.

2.4.2 MIDOS²

Die Erfassung der körperlichen Beschwerden von Patientinnen und Patienten ist ein essentieller Baustein für die Therapieplanung, gestaltet sich im palliativmedizinischen Kontext bedingt durch die Grunderkrankung jedoch oft schwierig. Das Minimale Dokumentations-system (MIDOS²) wurde für die Selbsterfassung von Symptomen und des Befindens durch die Patientinnen und Patienten in einem palliativmedizinischen Kontext entwickelt. Durch den kurzen Zeitaufwand kann er für die regelmäßige bis hin zur täglichen Erfassung der Symptome eingesetzt werden und die klinische Einschätzung der Behandelnden ergänzen.

MIDOS² erfasst die Symptomintensität mittels einer vierstufigen kategorischen Skala sowie mit einer Frage bezüglich des Befindens (s. Appendix II). Die Patientinnen und Patienten geben für zehn Symptome auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = kein, 1 = leicht, 2 = mittlere, 3 = stark) an, wie stark ihre Beschwerden am Tag der Befragung ausgeprägt sind. Es wird nach Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Luftnot, Verstopfung, Schwäche, Appetitmangel, Müdigkeit, Depressivität und Angst gefragt. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit weitere Beschwerden anzugeben und auf der Skala von 0 bis 3 zu bewerten. Die abgefragten Symptome erfassen die wichtigsten Problembereiche von Palliativpatientinnen und -patienten.¹⁵⁶ Abschließend beurteilen die Patientinnen und Patienten auf einer Skala von 1 bis 5 (5 = sehr schlecht, 4 = schlecht, 3 = mittel, 2 = gut und 1 = sehr gut) wie ihr Gesamtbefinden heute ist. Die Selbsteinschätzung hat im Vergleich zur Bewertung der Symptome durch die Behandelnden den Vorteil, dass die Intensität der Schmerzen und Symptomen selber angegeben und nicht gegebenenfalls unterschätzt wird.¹⁵⁶ Der kurze Fragebogen MIDOS² kann gut in den Klinikalltag integriert werden und wurde in seiner zweiten Fassung von Stiel et al. 2010 validiert.¹⁵⁶ Neben der einzelnen Auswertung der Symptomintensitäten kann aus den Angaben aller 10 Items der Gesamtwert berechnet werden, dessen höchste Ausprägung

30 Punkte beträgt und als Maß für die Belastung der Patientinnen und Patienten herangezogen werden kann.

2.4.3 Immunvermittelte Nebenwirkungen

Vor Therapiebeginn wurde nach den körperlichen Beschwerden der letzten vier Wochen gefragt. Dafür wurde den Teilnehmenden eine Liste der möglichen Ausprägungen der irAEs (sortiert nach Organsystemen) vorgelegt, wobei aus den Antwortmöglichkeiten „Gar nicht“, „Einmalig“, „An einzelnen Tagen“, „An mehr als der Hälfte der Tage“, „Beinahe jeden Tag“ bzw. „Täglich/Keine Besserung seit Beginn“ ausgewählt werden konnte. Ein Teil der Fragen konnte ausschließlich mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Die Fragen wurden den Bereichen „Allgemein, Augen, Kopf, Mund, Brustkorb, Magen und Darm, Niere und Harnwege, Muskeln und Nerven, Haut und Haare“ zugeordnet. Die Liste der möglichen Nebenwirkungen wurde den Teilnehmenden am Folgetermin erneut vorgelegt, sodass, falls neue körperliche Symptome aufgetreten waren, aus den gleichen Antwortmöglichkeiten wie im initialen Fragebogen ausgewählt werden konnte. Durch die zweizeitige Erhebung in der Follow-up-Gruppe können neu aufgetretene Symptome erkannt werden. Um eine Abgrenzung zu bereits vorher bestehenden Erkrankungen und Beschwerden vornehmen zu können, wurden sie durch Informationen aus der Patientendatenbank (SAP) der Charité ergänzt. Die Gruppe „Einmalige Erhebung“ erhielt den gleichen Fragenkatalog, wobei hier der Zeitraum seit Therapiebeginn abgefragt wurde.

2.4.4 PHQ-9

Eine Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit Depression erfolgte mittels des Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Das aus neun Items bestehende PHQ-9 gehört zu den am weitesten verbreiteten und am besten validierten Screening-Fragebögen, die von Patientinnen und Patienten eigenständig beantwortet werden.¹⁶¹⁻¹⁶³ Der PHQ-9 wurde aus dem Primary Care Evaluation of Mental Disorders entwickelt und bis heute in mehr als 70 Sprachen übersetzt.¹⁶⁴

Die neun Fragen bilden alle Kriterien der Depression des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) ab, deren Ausprägung in den letzten zwei Wochen auf einer Skala von 0 bis 3 eingeschätzt wird, dabei entspricht 0 = Überhaupt nicht; 1 = An einzelnen Tagen; 2 = An mehr als die Hälfte der Tage; 3 = Beinahe jeden Tag.¹⁶⁵

Die übersetzte, deutsche Version des PHQ-9, dessen Validität in mehreren Studien belegt werden konnte,^{163,166-169} wurde der Pfizer Patient Health Questionnaire Screeners Website entnommen.¹⁶⁴

Die quantitative Auswertung ergibt sich aus der Summe der Punktwerte der neun Items und kann einen Wert zwischen 0 und 27 einnehmen. Die Punktwerte von unter 5 entsprechen fast immer einer fehlenden depressiven Störung und 5 bis 9 Punkte stehen für eine leichte oder unterschwellige depressive Störung d.h. einem milden Schweregrad. Ab 10 Punkten spricht man von einer Major Depression, welche in mittelgradige (10-14 Punkte), ausgeprägte (15-19 Punkte) und schwere (20-27 Punkte) depressive Symptomatik eingeteilt wird. Mehr als 15 Punkte sprechen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit für eine schwere Depression.¹⁶⁵ Darüber hinaus kann auf zwei Arten eine kategoriale Auswertung vorgenommen werden. Die Symptomatik einer Major Depression nach DSM ist erfüllt, wenn für mindestens fünf der neun Symptome das Auftreten mit mindestens „An mehr als der Hälfte der Tage“ angegeben wurde und eines dieser Symptome entweder Frage 1 (Verlust von Interesse/Freude) oder Frage 2 (depressive Verstimmung) ist. Die Frage 9 wird auch mit einbezogen, wenn sie mit „An einzelnen Tagen“ beantwortet ist. Die Auswertung ist ebenfalls positiv und wird als „Anderes depressives Syndrom“ bezeichnet, wenn zwei bis vier der neun Fragen mit mindestens „An mehr als der Hälfte der Tage“ bewertet wurden und eine davon entweder Nummer 1 oder 2 ist.

Durch den Selbsterfassungsbogen PHQ-9 ist keine vollständige Psychodiagnostik möglich. Daher können die entnommenen Informationen nur für die Diagnostik auf Syndrom- und nicht auf Störungsebene genutzt werden. Für die Diagnose einer Major Depression müssen neben den im PHQ-9 erfüllten Kriterien eine einfache Trauerreaktion (milde Symptome, Dauer weniger als 2 Monate), eine manischen Episode in der Vorgeschichte (Bipolare Störung) sowie körperliche Erkrankungen, Medikamente oder anderen Drogen als Ursache für die depressiven Symptome ausgeschlossen werden. Bei der Diagnose eines depressiven Syndroms ist dies nicht notwendig.¹⁷⁰

2.4.5 EORTC QLQ-C30

Das von der European Organization for Research and Treatment of Cancer entwickelte Assessment-Tool QLQ-C30 für die Evaluierung von Lebensqualität von Patientinnen und Patienten in klinischen Studien wurde auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzt. Der multidimensionale EORTC QLQ-C30, der sich aus 30 Items zusammensetzt, ist eines der am häufigsten eingesetzten Messinstrumente der Lebensqualität in der Onkologie.¹⁷¹ Der EORTC QLQ-C30 wurde in mehr als 60 Sprachen übersetzt und ist in verschiedenen kulturellen Hintergründen einsetzbar.¹⁷¹ Die Reliabilität sowie die Validität konnten wissenschaftlich belegt werden, unabhängig davon, ob die Beantwortung mit oder ohne Hilfe erfolgt.^{150,171} Der QLQ-C30 setzt sich aus fünf Funktionsskalen (physical, role, emotional, cognitive, social functioning), drei Symptomskalen (scales: fatigue, nausea and vomiting, pain) sowie einer Gesamtbeurteilung des Gesundheitszustand (global health status) und der globalen

Lebensqualität (QoL) zusammen. Weiterhin enthält der Fragebogen sechs einzelne Fragen zu häufig berichteten Symptomen von Krebspatientinnen und -patienten (single items: dyspnoea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhoea) und wahrgenommener finanzieller Belastung (financial difficulties).¹⁵⁰ Die Funktionsskala physical functioning bildet ab, ob Schwierigkeiten sich anzustrengen und/oder spazieren zu gehen bestehen und, ob Hilfe bei Aktivitäten des täglichen Lebens benötigt wird. Ob die Krankheit verhindert, dass man die Rolle, die man im eigenen Leben innehat, ausfüllen kann, wird durch die Skala role functioning abgefragt. Dafür werden zwei Items zu den Einschränkungen bei der Arbeit und/oder Hobbys eingesetzt. Die emotionale Funktion wird durch Fragen nach Anspannung, Reizbarkeit und Sorgen, die kognitive Funktion durch Fragen nach Konzentrations- und Erinnerungsschwierigkeiten repräsentiert. Zwei Items bezüglich der Beeinträchtigung im Familienleben sowie den Einschränkungen von Unternehmungen und im Zusammensein mit anderen Menschen bilden die soziale Funktion ab. Die Bedeutung der weiteren Skalen ergibt sich aus ihrer Bezeichnung und ist dem vollständigen Fragebogen zu entnehmen (s. Appendix VI). Für diese Arbeit wurde die validierte deutsche Übersetzung des EORTC QLQ-C30 genutzt.¹⁷² Nach Registrierung auf der EORTC Quality of Life Group Website wird der Fragebogen in ausgewählter Übersetzung inklusive des Scoring Manuals zugesendet anhand dessen die Auswertung vorgenommen wird.¹⁷³ Die Teilnehmenden können für alle Fragen die Werte 1 „Gar nicht“ bis 4 „Sehr häufig“ vergeben. Die Items globaler Gesundheitszustand/globale Lebensqualität bilden die einzige Ausnahme, da hier eine Bewertungsskala von 0 „Sehr schlecht“ bis 7 „Ausgezeichnet“ vorgegeben ist. Durch das Auswertungsmanual werden die vergebenen Werte aller scales und single items in einen Punktwert von 0-100 transformiert. In den functional scales wird die Einschränkung der Patientinnen und Patienten erfasst. Niedrige Werte entsprechen einer stärkeren Einschränkung und verleihen der verminderten Funktionsfähigkeit damit Ausdruck. Je höher der Punktwert, desto höher ist die Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten. Die Bewertung des globalen Gesundheitszustandes und der globalen Lebensqualität erfolgt analog. Die Patientinnen und Patienten, welche die beiden Fragen mit „ausgezeichnet“ beantworten, erhalten durch die vorgegebene Berechnung 100 Punkte, bei schlechterer Bewertung sinkt der vergebene Wert bis auf 0 Punkte. Ein hoher Wert steht hier also für eine hohe subjektive Lebensqualität und einen guten Gesundheitszustand. Bei den symptom scales und single-item-symptoms ist die Bewertung invers, das heißt höhere Werte sind Ausdruck einer stärkeren Symptomlast. Sofern mindestens die Hälfte der Items einer Kategorie beantwortet wurden, erfolgt die Auswertung. Wenn mehr als die Hälfte der Fragen, die zu einer Skale gehören nicht beantwortet werden, wird diese nicht ausgewertet. Unbeantwortete einzelne Fragen werden ebenfalls nicht berücksichtigt.^{174,175}

Die Identifizierung von Problembereichen mit Interventionsbedarf wird durch die Ermittlung und den Einsatz von Cut-off-Werten erleichtert. In vorangegangenen Studien konnten für

6 der 14 Domänen (global QOL, physical, emotional and role functioning, pain, fatigue) Cut-off-Werte herausgearbeitet werden. In der Studie von Snyder et al. wurden für alle Bereiche zwei Werte definiert, die entweder eine Sensitivität $\geq 85\%$ oder eine Spezifität $\geq 50\%$ hatten. Der anzuwendende Wert hängt dabei von der Bedeutung der falsch positiven bzw. falsch negativen Werte ab.¹⁷⁶ Für das frühzeitige Erkennen von Problemen haben wir uns hier für die Cut-off-Werte mit einem sinnvollen Verhältnis von Sensitivität und Spezifität entschieden. In einer Studie von Jansen et al. wurde bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in der Kategorie social functioning ebenfalls ein Cut-off-Wert von 90 definiert.¹⁷⁷ Die gleiche Arbeitsgruppe definiert in einer darauffolgenden Studie, welche Veränderung der Punktwerte einer erhöhten klinische Beachtung bedarf. Die Autoren der Studien weisen jedoch darauf hin, dass die Ergebnisse nur als erste Hinweise interpretiert werden sollten. Eine Zu- sowie Abnahme von ≥ 10 Punkten kann eine Veränderung der Patientenbedürfnisse darstellen und dieser Problembereich sollte von den Betreuenden genauer evaluiert werden.¹⁷⁸ Die Veränderung von 10 Punkten wurde auch von anderen Studien zur Feststellung des Interventionsbedarfs genutzt.¹⁴⁸

2.4.6 Fatigue-Assessment

Die NCCN empfiehlt die erste Schweregradeinschätzung der Fatigue mit einer numerischen Rating-Skala wie z.B. dem Linear Analogue Self-Assessment (LASA) vorzunehmen. Punktwerte von 7-10 sprechen für eine starke, 4-6 Punkte für eine moderate, 1-3 Punkte für eine milde sowie 0 Punkte für keine Fatigue.⁷⁰ Dieses Erhebungsinstrument wurde für den initialen und den Abschlussfragebogen gewählt. Es wurden außerdem die von der American Fatigue Coalition vorgeschlagen Kriterien zur Diagnosestellung einer CRF eingesetzt.⁹⁹ Zusätzlich muss dabei entweder aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder der Laboruntersuchung hervorgehen, dass die Symptome im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung oder -behandlung stehen. Ebenfalls dürfen die Symptome nicht Ausdruck einer psychischen Komorbidität sein. Es müssen für die Diagnose einer Fatigue das Hauptsymptom „Signifikante Fatigue, Energiemangel, gesteigerter Bedarf an Ruhepausen, der nicht im Verhältnis steht zur aktuellen Aktivität“ sowie mindestens fünf Begleitsymptome für einen Zeitraum von mindestens zwei zusammenhängenden Wochen im letzten Monat bestehen. Diese Kriterien wurden entwickelt, um möglichst viele der möglichen Ursachen bzw. Auslöser zu erfassen.⁷¹

2.4.7 Erwartungen

Die Patientinnen und Patienten sollten in diesem Abschnitt Aussagen bezüglich der Therapie mit den Aussagen „Trifft gar nicht zu“, „Trifft eher nicht zu“, „Teils/teils“, „Trifft eher zu“, „Trifft voll zu“ bewerten. Es wurde auf dieser Art der Informationsstand, der erwartete Nutzen, die

Erwartungen im Vergleich mit zurückliegenden Therapien, die Hoffnungen bezüglich Heilung und Lebenszeitverlängerung abgefragt. Darüber hinaus wurde nach dem Kenntnisstand bezüglich der möglichen Nebenwirkungen und der Bewertung dieser gefragt.

2.4.8 Informationsquellen

Um ein besseres Verständnis der Kommunikation zwischen den Teilnehmenden und dem ärztlichen Personal zu erlangen, wurde abgefragt, welche Informationsquellen hauptsächlich genutzt wurden und auf welche Art und Weise die Patientinnen und Patienten von ihren Ärztinnen und Ärzten informiert wurden. Es konnten bei beiden Items neben vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten auch eigene Antworten eingetragen werden.

2.5 Datenmanagement

Die Datenerhebung und -verarbeitung wurden unter Bestimmungen des Datenschutzgesetzes gemäß BlnDSG (Berliner Datenschutzgesetz) durchgeführt. Personenbezogene Daten und Angaben, die im Fragebogen und in den Blutproben erhoben bzw. aus der Krankenakte entnommen wurden, wurden pseudonymisiert in einer elektronischen Datenbank gespeichert. Den Patientinnen und Patienten wurden dafür Kennziffern zugeordnet. Die statistische Auswertung wurde ausschließlich auf Grundlage der pseudonymisierten Patientendatenbank vorgenommen. Zugang zu den personenbezogenen Daten durch eine Identifikationsliste war nur den Personen gestattet, die direkt von der Projektleitung autorisiert wurden. Die Informationen, die im Rahmen der Studie zur Verfügung erhoben wurden, werden in anonymisierter Form für die Zeit von 10 Jahren aufbewahrt und danach gelöscht.

2.6 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde mittels IBM SPSS (Statistical Package of the Social Science Software (Version 25) durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt bei Normalverteilung als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und bei fehlender Normalverteilung als Median mit Interquartilsabstand (IQR). Häufigkeiten werden in Prozent (%) innerhalb des gültigen Prozentsatzes angegeben. Die Berechnung von statistisch signifikanten Unterschieden bezüglich klinischer Parameter erfolgte unter Berücksichtigung des Skalenniveaus und der Art der Stichprobe (verbunden/unverbunden) nach Testung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests. So wurde für den Vergleich von Messzeitpunkt 1 und 2 bei den normalverteilten, metrisch skalierten Daten des EORTC QLQ-C30 der T-Test für abhängige Stichproben und den ordinal skalierten Punktwerten des LASA aufgrund fehlender Normalverteilung der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt. Die Unterschiede

zwischen den zwei Subgruppen am Messzeitpunkt 1 (unverbundene Stichprobe) wurden für die normalverteilte Lebensqualität mittels T-Test für unabhängige Stichproben und für die Fatigue mittels nichtparametrischem Mann-Whitney U-Testes getestet.

Der Zusammenhang zwischen den metrisch skalierten Werten der Lebensqualität und den ordinal skalierten Diagnosen wurde mit dem χ^2 Test ermittelt. Um den Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und den einzelnen Krebsentitäten beurteilen zu können, wurde nach Erstellung von Dummy-Variablen für die Diagnosen die Korrelationsanalyse erneut durchgeführt. Aufgrund der Skalenniveaus fand der Eta-Koeffizient ebenfalls Berücksichtigung. Nach Ermittlung der Zusammenhänge zwischen LASA, PHQ-9, Distress und der globalen Lebensqualität mittels Rangkorrelation nach Spearman wurden anschließend univariate lineare Regressionsanalysen für die drei genannten und weitere Einflussfaktoren durchgeführt. Die Voraussetzungen der einfachen Regressionsanalyse wurden erfüllt. Bei signifikanten Einflüssen der ordinal skalierten unabhängigen Variablen auf die Parameter der Lebensqualität wurden die entsprechenden Regressoren in die multiple lineare Regression eingeschlossen. Für die multivariaten linearen Regressionen der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden primär alle vorhandenen Datensätze verwendet. Im zweiten Schritt wurden dann die Ausreißer aus der Analyse ausgeschlossen und das Modell erneut berechnet. Als weitere Voraussetzungen der linearen Regression lagen ein linearer Zusammenhang, Homoskedastizität sowie eine Normalverteilung der Residuen vor. Ebenso konnte eine Autokorrelation sowie Multikollinearität ausgeschlossen werden.

Die Berechnung der Odds Ratio (OR) erfolgte mit 95%-Konfidenzintervallen.

Eine statistische Signifikanz wurde ab einem P-Wert $< 0,05$ festgelegt. Es galt die exakte 2-seitige Signifikanz.

3 Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich in vier Abschnitte: In Kapitel 3.1 werden mittels deskriptiver Statistik die Charakteristika der Teilnehmenden dargestellt. In dem sich anschließenden Kapitel 3.2 wurden die erhobenen Parameter unter Berücksichtigung der Gruppeneinteilung und der Therapiedauer analysiert, um deren Veränderungen unter der Therapie mit ICI festzustellen. Die Zusammenhänge zwischen den Messinstrumenten wurde in Abschnitt 3.3 an der gesamten Studienpopulation mittels Korrelationsanalysen herausgearbeitet. Im letzten Abschnitt 3.4 erfolgte eine Analyse der genutzten Informationsquellen und der Erwartungen an die Therapie.

3.1 Charakteristika der Teilnehmenden

In der Zeit vom 30.11.2017 bis 13.2.2020 konnten in der „Interdisziplinären Medikamentösen Tumorthherapie“-Ambulanz des Campus Benjamin Franklin, der Therapieambulanz des „Hauttumorcentrums Charité“ an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie sowie der Ambulanz der interdisziplinären Uro-Onkologie an der Klinik für Urologie am Campus Charité Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin 65 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei Einschluss begannen die Teilnehmenden entweder mit der Immuncheckpoint-Therapie oder wurden bereits länger als 12 Wochen behandelt. Für die Erhebung der klinischen Parameter wurde die Selbsterfassung mittels Fragebögen gewählt, die in der Follow-up-Gruppe an zwei Zeitpunkten durchgeführt wurde (Zeitpunkt 1: Beginn der Therapie; Zeitpunkt 2: min. 12 Wochen nach Therapieinitiierung). In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn bereits länger mit ICI behandelt wurden, fand ausschließlich eine einzeitige Erhebung statt. Die im Folgenden genutzten Namen der Gruppen orientieren sich an den zwei Erhebungsmustern.

Die Gruppe „Follow-up“ setzte sich aus 28 Patientinnen und Patienten und die Gruppe „Einmalige Erhebung“ aus 37 Patientinnen und Patienten zusammen. Davon füllten 12 Personen die Fragebögen nur unvollständig aus bzw. gaben sie nicht wieder ab, sodass sie nicht in die Auswertung mit einbezogen werden konnten. Es ergaben sich 52 verwertbare Datensätze, wovon 24 der Gruppe „Einmalige Erhebung“ und 28 der Follow-up-Gruppe zugerechnet wurden. In der Follow-up-Gruppe konnte bei vier Teilnehmenden keine zweite Erhebung stattfinden: Bei drei Teilnehmenden blieb diese aufgrund eines Therapiewechsels oder -abbruchs aus und zudem gab es einen Fall von Lost to follow up, wobei der Patient möglicherweise verstorben ist (s. Abb. 3). Drei weitere Teilnehmenden beendeten am Tag der Follow up-Befragung die ICI-Therapie.

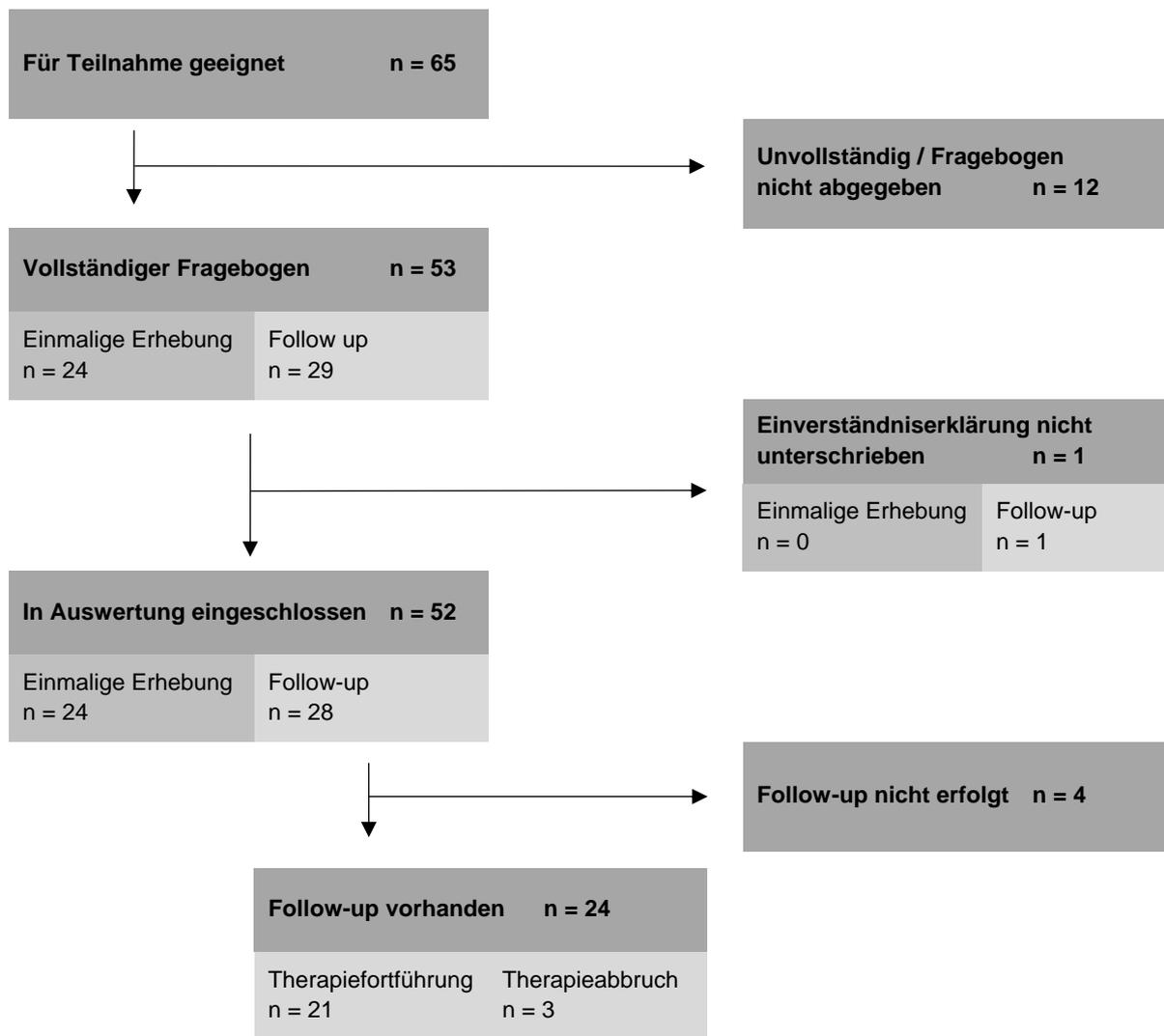


Abbildung 3: Übersicht über Ausscheidungsgründe und Anzahl der Teilnehmenden.

Von den 52 Studienteilnehmenden waren bei der ersten Erhebung 19 (36,5%) weiblich und 33 (63,5%) männlich. Die Follow-up-Gruppe setzt sich aus neun Frauen (32,1%) und 19 Männern (67,9%), die „Einmalige Erhebung“-Gruppe aus zehn Frauen (41,7%) und 14 Männern (58,3%) zusammen. Im Durchschnitt waren die Teilnehmenden 60,4 Jahre alt, wobei die jüngste Patientin 25 Jahre und der älteste Patient 83 Jahre alt war.

Für die Auswertung wurden die fünf folgenden Diagnosegruppen gebildet: Malignes Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (ICD 10 C43-44), Kopf-Hals-Tumore (ICD 10 C00-C14, C32, C76.0), Bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge (ICD 10 C34), Bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD 10 C64-C68) und das Hodgkin-Lymphom (ICD 10 C81). Die Diagnosegruppe „Malignes Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut“ war mit 48,1% am häufigsten vertreten (Follow-up-Gruppe: 60,7% und Gruppe „Einmalige Erhebung“: 33,3%). Am zweithäufigsten waren ebenfalls in beiden Gruppen die Kopf-Hals-Tumore (28,6% bzw. 25%). Es konnten außerdem fünf Patientinnen und Patienten

mit NSCLC, drei mit Nierenzell- zwei mit Urothelkarzinom sowie zwei Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom und ein Patient mit SCLC eingeschlossen werden (s. Abb. 4).

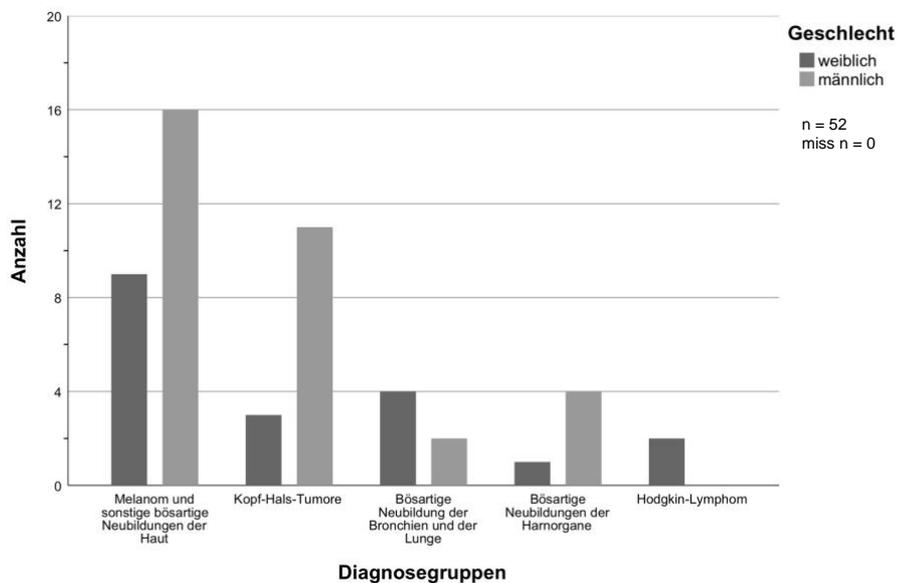


Abbildung 4: Absolute Häufigkeiten der Diagnosen (getrennt nach Geschlecht)

Die Repräsentation der Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Kohorte ist durch das unterschiedliche Zulassungsspektrum der Medikamente bedingt. Am häufigsten eingesetzt wurde Nivolumab, welches 30 Studienteilnehmende (57,7%) erhielten. Am zweithäufigsten war die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab (19,2%) sowie Pembrolizumab (19,2%). Jeweils nur ein Patient wurde mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Avelumab bzw. Cepilimumab behandelt. Die häufigste Indikation war mit 34 Fällen (65,4%) das Rezidiv oder Progress unter vorheriger Therapie. Die Immuncheckpoint-Inhibitoren wurden bei zehn Patientinnen und Patienten (19,2%) aufgrund einer initialen Metastasierung eingesetzt. Bei acht Studienteilnehmenden (15,4%) kam es nach Remission zu einem Lokalrezidiv, welches den Einsatz der ICIs begründete. Die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab wurde ausschließlich bei malignem Melanom sowie einem Fall von SCLC verwendet.

Die mediane Krankheitsdauer bei Studieneinschluss der gesamten Studienpopulation betrug 34 Monate. In der Follow-up-Gruppe waren die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 38 Monate erkrankt. In der Gruppe „Einmalige Erhebung“ lag die Erstdiagnose bei Therapiestart im Mittel 31,5 Monate zurück und wurden bei Studieneinschluss im Median bereits 48 Wochen behandelt. Es zeigten sich deutliche Unterschiede der Krankheitsdauer bei Therapiebeginn zwischen den verschiedenen Krebsentitäten. Während in der Gruppe der malignen Melanome im Median zwei Jahren nach Diagnosestellung mit einer ICI-Therapie begonnen wurde, wurden die Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals Tumore im Median

nach vier Jahren erstmalig mit ICI behandelt. Die genauen Charakteristika der Stichprobe sind in der Tabelle 3 beschrieben, welche nicht nur durch die Entitätsspezifika, sondern auch durch den Zulassungsstatus der ICI für die unterschiedlichen Therapielinien bedingt werden.

Tabelle 3: Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs

Charakteristika	Gesamt n = 52	Follow-up (Zeitpunkt 1) n = 28	Einmalige Erhebung n = 24
Geschlecht N (%)			
Weiblich	19 (36,5)	9 (32,1)	10 (41,7)
Männlich	33 (63,5)	19 (67,9)	14 (58,3)
Alter (in Jahren)			
Median	61	61	63
Min-Max	25-83	28-83	25-81
Tumorentitäten n (%)			
Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut	25 (48,1)	17 (60,7)	8 (33,3)
Kopf-Hals-Tumor	14 (26,9)	8 (28,6)	6 (25,0)
NSCLC	5 (9,6)	0 (0)	5 (20,8)
SCLC	1 (1,9)	0 (0)	1 (4,2)
Urothelkarzinom	2 (3,8)	1 (3,6)	1 (4,2)
Nierenzellkarzinom	3 (5,8)	2 (7,1)	1 (4,2)
Hodgkin-Lymphom	2 (3,8)	0 (0)	2 (8,3)
Krankheitsdauer bei Therapiebeginn in Jahren (Wochen)			
Median	2 (34)	2,5 (38)	1 (31,5)
Min-Max	0-27 (0-334)	0-13 (1-166)	0-27 (4-334)
Immuncheckpoint-Inhibitor n (%)			
Avelumab	1 (1,9)	0 (0)	1 (4,2)
Cepilimumab	1 (1,9)	0 (0)	1 (4,2)
Nivolumab	30 (57,7)	13 (46,4)	17 (70,8)
Pembrolizumab	10 (19,2)	6 (21,4)	4 (16,7)
Ipilimumab/Nivolumab	10 (19,2)	9 (32,1)	1 (4,2)
Indikation n (%)			
Initiale Metastasierung	10 (19,2)	6 (21,4)	4 (16,7)
Lokalrezidiv	8 (15,4)	4 (14,3)	4 (16,7)
Rezidiv/Progress	34 (65,4)	18 (64,3)	16 (66,7)
Therapiedauer bei Studieneinschluss in Wochen			
Median	22,21	0	48,13
Min-Max	0-234	0	9-234
Vortherapien			
Keine Vortherapie	3 (5,8)	0 (0)	3 (12,5)
Medikamentöse Therapie/n	3 (5,8)	0 (0)	3 (12,5)
Bestrahlung/en	2 (3,8)	1 (3,6)	1 (4,2)
Operation/en	11 (21,2)	7 (25)	4 (16,7)
Medikamentöse Therapie/n und Bestrahlung/en	3 (5,8)	1 (3,6)	2 (8,3)
Medikamentöse Therapie/n und Operation/en	5 (9,6)	4 (14,3)	1 (4,2)
Operation/en und Bestrahlung/en	5 (9,6)	4 (14,3)	1 (4,2)
Medikamentöse Therapie/n, Operation/en und Bestrahlung/en	20 (38,5)	11 (39,3)	9 (37,5)
Reexposition (mit gleichem oder anderem ICI) n (%)	8 (15,4)	5 (17,9)	3 (12,5)

Max = Maximum, Min = Minimum, n = Anzahl, % = gültige Prozent.

3.2 Vergleich der erhobenen Parameter

In der Follow-up-Gruppe erfolgte die Erhebung der klinischen Parameter mittels Fragebogen an zwei Messzeitpunkten. In die Analyse etwaiger Veränderungen wurden nur die Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine Follow-up-Messung erfolgt war. In der Gruppe „Einmalige Erhebung“ fand eine einzeitige Selbsterfassung statt. Für die Beurteilung des Einflusses einer längerfristigen Therapie mit ICI (> 12 Wochen) wurde der Zeitpunkt 1 der Follow-up-Gruppe mit der Messung der Gruppe „Einmalige Erhebung“ verglichen. Dies ist möglich, da die Gruppe „Einmalige Erhebung“ im Mittel bereits länger mit ICI behandelt wurde, als die Follow-up-Gruppe am ersten Messzeitpunkt (s. Tab. 3). Bei fehlender oder ungültiger Beantwortung der einzelnen Abschnitte wurden die entsprechenden Teilnehmenden nicht in die Analyse miteingeschlossen und als „missings“ aufgeführt.

3.2.1 Therapie mit ICI führt zu keinen signifikanten Änderungen des Distress

Neben der Analyse der reinen Zahlenwerte des Distress-Thermometers wurde auch der Cut-off-Wert für eine weitere Diagnostik berücksichtigt. Da dieser bei ≥ 4 Punkte liegt, wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die diesen Wert erreichen bzw. überschreiten, gesondert betrachtet.

Die Follow-up-Gruppe zeigte im Mittel vor Therapiebeginn einen Wert von 5 (IQR 5), welcher auf 5,5 (IQR 4,5) bis zur zweiten Messung anstieg. Am ersten Erhebungszeitpunkt gaben 68,2% (n = 15) der Teilnehmenden in der Follow-up-Gruppe einen Distress-Wert von ≥ 4 an. Bei der zweiten Messung waren es 70,8% (n = 17), die den Cut-off-Wert überschritten (s. Tab. 4). Der Anstieg war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon Test, $p = 0,492$, $Z = -0,687$).

Tabelle 4: Distress der Follow-up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2

	Zeitpunkt 1 n = 22	Zeitpunkt 2 n = 24
Median (IQR) Min-Max	5 (5) 0-10	5,5 (5) 0-9
Wert ≥ 4	68,2%	70,8%
miss	n = 2	n = 0

IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum,
n = Anzahl, miss = missing, % = gültige Prozent.

In der Gruppe „Einmalige Erhebung“ lag der mittlere Distress-Wert bei 4 Punkten (IQR 5) und 14 Teilnehmende (60,9%) bewerteten ihre empfundene Belastung zwischen 4 und 10 (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Distress der Gruppe „Einmalige Erhebung“

	n = 23
Median (IQR)	4 (5)
Min-Max	0-8
Wert \geq 4	60,9%
miss	n = 1

IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum,
n = Anzahl, miss = missing, % = gültige Prozent.

Der Vergleich der Daten des Zeitpunktes 1 der Follow-up-Gruppe mit der Messung der Gruppe „Einmalige Erhebung“ zeigte einen Rückgang der empfundenen Belastung von 5 auf 4. Im Mann-Whitney-Test stellte sich diese Veränderung jedoch als statistisch nicht signifikant heraus ($Z = -0,540$, $p = 0,589$).

3.2.2 Signifikanter Anstieg der Symptombelastung in den ersten 12 Wochen

Für die Auswertung der Symptome im MIDOS wurden nicht nur die einzelnen Punktwerte, sondern auch die mittlere und starke Intensität als eine Kategorie betrachtet, da ab einer mittleren Intensitätsstärke therapeutisch interveniert werden sollte.

Vor Therapiestart wurde in der Follow-up-Gruppe das Symptom Schmerzen (sechs Nennungen in einer mittleren oder starken Intensität) am häufigsten angegeben. Darauf folgte Schwäche (fünf Nennungen) und Depressivität (vier Nennungen). Es sollte berücksichtigt werden, dass Müdigkeit und Schwäche in der Kategorie „leicht“ mit acht bzw. sieben Nennungen ebenfalls am häufigsten angegeben wurden. In der Follow-up-Untersuchung war Schwäche mit zehn Nennungen in einer mittleren oder starken Intensität der vordergründige Problembereich. Schmerzen wurden wie bei der ersten Erhebung sechs Mal als „stark“ oder „mittel“ bewertet. Ein Zuwachs konnte ebenfalls in der Kategorie Müdigkeit beobachtet werden (s. Tab 6). Es konnten keine statistischen Signifikanzen im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den Anstieg der Symptommhäufigkeiten in der Follow-Up Gruppe vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt festgestellt werden. Das aktuelle Gesamtbefinden wurde in der Follow-up-Gruppe am ersten Messzeitpunkt von 62,5% der Teilnehmenden als positiv eingeschätzt. Auf die Frage, wie sie sich heute fühlten, gaben 8,3% die Antwort „Gut“ ($n = 2$) und 54,2% „Sehr gut“ ($n = 13$). Diese Einschätzung sank bis zur zweiten Befragung auf 45%, wovon 30% ($n = 6$) ihr Befinden als „Gut“ und weitere 15% ($n = 3$) als „Sehr gut“ bewerteten. Die Änderungen des Gesamtbefindens waren nicht signifikant (Wilcoxon-Test $Z = -1,098$, $p = 0,272$).

Tabelle 6: MIDOS Symptomintensitäten Follow up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2 (n = 24)

n	Zeitpunkt 1					Zeitpunkt 2					Wilcoxon-Test	
	Nicht vorhanden	Leicht	Mittel	Stark	miss	Nicht vorhanden	Leicht	Mittel	Stark	miss	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Z
Schmerzen	16	2	5	1	0	14	4	4	2	0	0,584	-0,548
Übelkeit	22	0	1	0	1	20	2	2	0	0	0,102	-1,633
Erbrechen	23	0	0	0	1	23	0	1	0	0	0,317	-1,000
Luftnot	20	2	2	0	0	15	7	2	0	0	0,059	-1,890
Verstopfung	22	2	0	0	0	22	1	0	1	0	0,705	-0,378
Schwäche	12	7	4	1	0	8	5	8	2	1	0,054	-1,925
Appetitmangel	15	6	1	2	0	15	6	2	1	0	0,773	-0,289
Müdigkeit	13	8	3	0	0	10	10	3	1	0	0,059	1,890
Depressivität	16	4	4	0	0	14	6	4	0	0	0,527	-0,632
Angst	15	5	2	1	1	14	5	5	0	0	0,405	-0,832
Gesamtintensität der Symptome												
Median (IQR)	2 (6)					4 (6)					0,047*	-1,898
Min-Max	0-14					0-17						

Die statistischen Analysen wurden mithilfe des Wilcoxon Test durchgeführt. Gerundete Angaben.
 IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum, n = Anzahl, miss = missing, % = gültige Prozent. *p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001

Die Summe der einzelnen Symptome, die als Maß für die Gesamtbelastung dient, lag bei Therapiestart am Zeitpunkt 1 im Median bei einem Wert von 2. Bis zur zweiten Erhebung konnte ein Anstieg des Wertes auf 4 beobachtet werden, welcher sich als statistisch signifikant herausstellte (Wilcoxon-Test Z = -1,898, p = 0,047) (s. Tab. 6).

Die Angaben in der Gruppe „Einmalige Erhebung“ zeigten ein ähnliches Muster: Die Symptome Müdigkeit (neun Nennungen) und Schwäche (sechs Nennungen) wurden am häufigsten angeführt. Die Frage, nach dem aktuellen Befinden, beantworteten 12,5% mit „Sehr gut“ (n = 3), jeweils 41,7% mit „Gut“ bzw. „Mittel“ (n = 10) und 4,2% (n = 1) mit „Schlecht“. Demnach gaben 54,2% eine positive Einschätzung ab, was keine Veränderung zum Messzeitpunkt 1 der Follow-up-Gruppe darstellt. Die Gesamtintensität der Symptome lag im Median bei 4 und damit höher als in der Follow-up-Gruppe zur ersten Messung (s. Tab. 7). Der Anstieg war im Gegensatz zu Veränderung innerhalb der Follow-up-Gruppe während den ersten 12 Wochen jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test Z = -0,394, p = 0,694).

Tabelle 7: MIDOS Symptomintensitäten der Gruppe „Einmalige Erhebung“ (n = 24)

Symptome (n)	Nicht vorhanden	Leicht	Mittel	Stark	miss
Schmerzen	12	8	2	2	0
Übelkeit	22	1	0	0	1
Erbrechen	24	0	0	0	0
Luftnot	17	7	0	0	0
Verstopfung	22	1	0	1	0
Schwäche	11	7	5	1	0
Appetitmangel	18	2	3	0	1
Müdigkeit	6	9	5	4	0
Depressivität	15	7	1	1	0
Angst	15	5	3	0	1
Gesamtintensität der Symptome					
Median (IQR)	4 (5)				
Min-Max	0-14				

IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum, n = Anzahl, miss = missing, % = gültige Prozent.

3.2.3 Signifikanter Anstieg der Fatigue in den ersten 12 Wochen

In der Follow-up-Gruppe ist eine statistisch signifikante Erhöhung der erhobenen Fatigue vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt zu erkennen (Wilcoxon-Test $Z = -2,004$, $p = 0,045$, $n = 24$). Die maximale Ausprägung der Fatigue ist hingegen von 9 auf 8 Punkte gesunken (s. Tab. 8). Vor Therapiebeginn bestanden bei 41,6% und am zweiten Messzeitpunkt bei 54,1% der Patientinnen und Patienten eine abklärungsbedürftige Fatigue (Cut-off Wert ≥ 4). Der Anstieg zeigte im Wilcoxon-Test jedoch keine statistische Signifikanz. Während die Anzahl der Teilnehmenden mit moderatem Schweregrad konstant blieb, zeigte sich in der Gruppe der milden und der starken Symptomatik eine Zunahme von 11,93% bzw. 6,5% (s. Tab. 8).

Vor Therapiestart mit den ICI hatte von zehn Teilnehmenden mit Fatigue (LASA ≥ 4) nur zwei Personen (20%) ausschließlich eine Operation erhalten und bei keinem stellten die ICI die erste Therapie dar. Zu beachten ist, dass in der Gruppe mit LASA <4 bei einem größeren Anteil (35,7%) vorher ausschließlich eine operative Therapie erfolgt ist.

Tabelle 8: LASA der Follow-up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2

	Zeitpunkt 1 n = 24	Zeitpunkt 2 n = 24
Median (IQR)	3 (5)	4 (2,77)
Min-Max	0-9	0-8
Schweregrade n (%)		
Keine (0 Punkte)	8 (33,3)	3 (12)
Mild (1-3 Punkte)	6 (25,0)	8 (33,3)
Moderat (4-6 Punkte)	8 (33,3)	8 (33,3)
Stark (7-10 Punkte)	2 (8,3)	5 (20,8)
miss	n = 0	n = 0

IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum, n = Anzahl, miss = missing, % = gültige Prozent.

In der folgenden Tabelle (s. Tab. 9) ist aufgeführt, wie sich die Werte der einzelnen Teilnehmenden mit Follow-up-Untersuchung verändert haben. Auffällig ist, dass drei der Personen, die zuerst Werte einer abklärungsbedürftigen CRF angegeben hatten, bei der zweiten Messung unter dem Cut-off von 4 lagen. Eine Zunahme der Fatigue mit Werten oberhalb des Cut-offs zeigten sechs Patientinnen und Patienten. Acht Teilnehmende hatten konstant Werte < 4 sowie sieben Teilnehmende ≥ 4 .

Tabelle 9: Änderung LASA-Werte der Teilnehmenden von Zeitpunkt 1 → 2 (n = 24)

0 → 0	1 → 3	2 → 2	3 → 3	4 → 3	5 → 2	6 → 6	7 → 2	9 → 8
0 → 0		2 → 5	3 → 4	4 → 4	5 → 4			
0 → 0			3 → 4	4 → 7	5 → 8			
0 → 2					5 → 8			
0 → 3								
0 → 4								
0 → 6								
0 → 8								

Der Median der CRF bei den Patientinnen und Patienten der Gruppe „Einmalige Erhebung“ lag bei 4 (IQR 2). Insgesamt lag bei 59,08% ein LASA-Wert von ≥ 4 vor (s. Tab. 10).

Tabelle 10: LASA der Gruppe „Einmalige Erhebung“

	n = 22
Median (IQR)	4 (2)
Min-Max	0-10
Schweregrade n (%)	
Keine (0 Punkte)	3 (13,63)
Mild (1-3 Punkte)	6 (27,27)
Moderat (4-6 Punkte)	10 (45,45)
Stark (7-10 Punkte)	3 (13,63)
miss	n = 2

IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum, n = Anzahl, miss = missing, % = gültige Prozent.

Der Vergleich der beiden Gruppen miteinander lies einen Anstieg von 3 auf 4 erkennen, was statistisch jedoch nicht signifikant war (Mann-Whitney-U-Test $Z = -0,653$, $p = 0,514$). Der prozentuale Anstieg der abklärungsbedürftigen Fatigue zeigte ebenfalls keine statistische Signifikanz (Pearson X^2 -Test $p = 0,755$).

Um die allgemeine Verbreitung von CRF unter Therapie mit ICI zu analysieren, haben wir die

die Fatigue-Werte der Patientinnen und Patienten aus der Gruppe „Einmalige Erhebung“ und dem Zeitpunkt 2 der Follow-up-Gruppe gemeinsam betrachtet. In dieser Studienpopulation lag die Prävalenz der Fatigue nach einer Therapiedauer von mindestens 12 Wochen bei 56,59%.

3.2.3.1 American Fatigue Coalition

In der Follow-up-Gruppe erfüllten am ersten sowie am zweiten Messzeitpunkt fünf Teilnehmende (18,5% bzw. 20,8%) die Kriterien der Fatigue Coalition. In der Gruppe der „Einmaligen Erhebung“ konnte ebenfalls bei fünf Patientinnen und Patienten die Diagnose der Fatigue gestellt werden, was einem Prozentsatz von 22,7% entspricht. Die Tabelle 11 beschreibt, gemeinsam für beide Gruppen, die Beziehung zwischen den LASA-Werten und den Kriterien der Fatigue Coalition. Es lässt sich erkennen, dass keine der Teilnehmenden, welche einen LASA-Wert < 4 hatten, eine positive Diagnostik durch Fatigue Coalition erhalten haben und 16 Teilnehmende mit auffälligem LASA ein negatives Ergebnis im Test der Fatigue Coalition zeigten. Es zeigte sich eine bereits vermutete Korrelation zwischen den LASA-Werten (< 4 , ≥ 4) und Kriterien der Fatigue Coalition, welche statistisch signifikant war (Phi Koeffizient/Cramer's V = 0,467 p = 0,001).

Tabelle 11: Kreuztabelle LASA/Fatigue Coalition (n = 47)

n (%)		LASA	
		< 4	≥ 4
Fatigue Coalition	Nein	21 (56,8)	16 (43,2)
	Ja	0 (0)	10 (100)
miss		n = 6	

IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum, n = Anzahl, miss = missing, % = gültige Prozent (zeilenweise).

3.2.4 Keine Zunahme der depressiven Symptomatik trotz Korrelation mit CRF

Im PHQ-9 entsprechen Punktwerte unter 5 einer fehlenden depressiven Störung sowie Werte zwischen 5 und 10 einer leichten oder unterschweligen depressiven Störung. Ab über 10 Punkten spricht man von einer Major Depression.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den hier gemessenen LASA- (< 4 , ≥ 4) und PHQ-9-Werten (< 10 , ≥ 10) der gesamten Studienpopulation (Phi Koeffizient/Cramer's V = 0,239 p = 0,038). In Tabelle 12 sind die zugrundeliegenden Punktwerte der beiden Screeningtools in einer Kreuztabelle angeführt.

Tabelle 12: Kreuztabelle LASA/ PHQ-9 (n = 50)

n (%)		LASA	
		< 4	≥ 4
PHQ-9	< 10	20 (52,4)	22 (47,6)
	≥ 10	1 (12,5)	7 (87,5)
miss		n = 2	

miss = missings, n = Anzahl, % = gültige Prozent (zeilenweise).

Betrachtet man die Follow-up-Gruppe fällt zu Beginn ein niedriger Wert auf (Median = 2,5), welcher in der Zeit bis zum zweiten Messpunkt auf 5 angestiegen ist. Im Wilcoxon Test konnte jedoch keine statistische Signifikanz dieses Anstieges nachgewiesen werden ($Z = -1,684$, $p = 0,092$, $n = 24$). Eingeteilt in Schweregrade lässt sich erkennen, dass nur 15,4% ($n = 8$) der Teilnehmenden die Punktwerte für eine Major Depression erfüllten. Die Ergebnisse der Follow-up-Messung zeigten jedoch einen Anstieg des milden Schweregrads von 25% auf 45,8% und ein Rückgang der Anzahl der Teilnehmenden ohne Symptomatik (s. Tab. 13).

Tabelle 13: PHQ-9 der Follow-up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2

	Zeitpunkt 1 n = 24	Zeitpunkt 2 n = 24
Median (IQR)	2,5 (5,5)	5 (9)
Min-Max	0-24	0-22
Schweregrade n (%)		
Keine (< 5P)	16 (57,1)	10 (41,7)
Mild (5-9P)	5 (25,0)	11 (45,8)
Mittelgradig (10-14P)	2 (14,3)	1 (4,2)
Ausgeprägt (15-19P)	0 (0)	1 (4,2)
Schwer (20-27P)	1 (3,6)	1 (4,2)
miss	n = 0	n = 0

IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum, n = Anzahl, miss = missing, % = gültige Prozent.

Auf individueller Ebene ist vordergründig eine Zunahme der Symptomatik bei den Teilnehmenden, die sich initial ohne depressive Symptome präsentierten, zu erkennen. Diesen sechs Patientinnen und Patienten wurde am zweiten Messzeitpunkt der Schweregrad „mild“ zugerechnet. Es konnten weiterhin zwei Fälle einer neuen Major Depression sowie bei zwei anderen Teilnehmenden ein Rückgang der Symptomatik unter klinisch relevantes Niveau festgestellt werden (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Änderung PHQ-9-Werte der Teilnehmenden von Zeitpunkt 1 → 2 (n = 24)

0 → 0	1 → 5	2 → 1	3 → 3	4 → 9	5 → 5	6 → 4	9 → 10	10 → 5	13 → 2	24 → 22
0 → 0	1 → 6	2 → 3	3 → 9	4 → 15	5 → 5	6 → 7				
0 → 0	1 → 6	2 → 6								
0 → 1										
0 → 2										
0 → 8										

In der Gruppe „Einmalige Erhebung“ zeigte sich im Median ein Wert von 2,5 (IQR 5,5).

Bei Betrachtung der Schweregrade fällt auf, dass nur drei der Teilnehmenden die Punktwerte für eine Major Depression erfüllen. Knapp zwei Drittel der Patientinnen und Patienten zeigten keine depressive Symptomatik (s. Tab. 15).

Tabelle 15: PHQ-9 der Gruppe „Einmalige Erhebung“

	n = 24
Median (IQR)	2,5 (5,5)
Min-Max	0-14
Schweregrade n (%)	
Keine (< 5P)	15 (62,5)
Mild (5-9P)	6 (25)
Mittelgradig (10-14P)	3 (12,5)
Ausgeprägt (15-19P)	0 (0)
Schwer (20-27P)	0 (0)
miss	n = 0

IQR = Interquartilsabstand, Max = Maximum, Min = Minimum, miss = missings, n = Anzahl, % = gültige Prozent.

Beim Vergleich der zwei Gruppen miteinander ist auffällig, dass der Median dieselbe Ausprägung hat (2,5, IQR 5,5). In der längerfristigen Beobachtung ist demnach keine Veränderung zum Ausgangswert zu beobachten.

3.2.5 Konstante Bewertung der HRQoL in den ersten 12 Wochen

In der Analyse der Daten des ersten Messzeitpunktes der Follow-up Gruppe lag der Wert des global health status and quality of life bei 63 (IQR 46). Die verschiedenen Aspekte der Funktionalität, welche in den fünf functional scales abgebildet werden, liegen alle im oberen Drittel und können damit als positiv eingestuft werden. Fatigue hatte im Median einen Wert von 33 (IQR 47) (s. Tab. 16). Am zweiten Messzeitpunkt der Follow-up-Gruppe ist der Median der globalen Lebensqualität auf 50 gefallen, was für eine Verminderung der subjektiv wahrgenommenen Gesundheit und Lebensqualität spricht. Die fünf Bereiche der Funktionalität zeigen

Veränderungen nach oben sowie nach unten, wobei alle weiterhin im oberen Drittel der Skala lagen. Am stärksten nahm der Wert der kognitiven Funktionalität ab. Er fiel um 17 Punkte von 100 auf 83. Am zweiten Messzeitpunkt wurden vier der Symptome insgesamt als einschränkender bewertet, was in erhöhten Zahlenwerten resultierte. Dyspnoe, Appetitminderung und finanzielle Schwierigkeiten stiegen auf einen Medianwert von 33, Schlafschwierigkeiten auf 58. Die Werte für Fatigue sowie auch die restlichen Symptomskalen zeigten keine Veränderung.

Die leichten Veränderungen der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30, welche eingetreten waren, zeigten keine statistische Signifikanz im Wilcoxon-Test (s. Tab. 16). Der Abfall des einzigen, normalverteilten Parameters globale Gesundheitszustand/globale Lebensqualität von Therapiebeginn (Mean = 57,639, SD = 28,754) zum zweiten Messzeitpunkt (Mean = 55,21, SD = 26,216) war im T-Test für verbundene Stichproben ebenfalls nicht signifikant ($t(df\ 23) = 0,470$, $p = 0,643$, $n = 24$).

Tabelle 16: Lebensqualitätsparameter der Follow-up-Gruppe Zeitpunkt 1 und 2 (n = 24)

	Zeitpunkt 1				Zeitpunkt 2				Wilcoxon-Test	
	Med	IQR	Min-Max	miss	Med	IQR	Min-Max	miss	p-Wert	Z
Global health status/QoL	63	46	0-100	0	50	48	17-100	0	0,507	-0,664
Physical functioning	73	43	13-100	0	77	50	0-100	0	0,597	-0,528
Role functioning	67	67	0-100	0	67	83	0-100	0	0,236	-1,184
Emotional functioning	83	29	8-100	0	79	54	17-100	0	0,324	-0,986
Cognitive functioning	100	25	17-100	0	83	46	0-100	0	0,464	-0,732
Social functioning	83	67	0-100	0	83	67	0-100	0	0,634	-0,476
Fatigue	33	47	0-100	0	33	60	0-100	0	0,233	-1,194
Nausea and vomiting	0	0	0-17	0	0	0	0-100	0	0,102	-1,633
Pain	0	50	0-100	0	0	58	0-100	0	0,443	-0,767
Dyspnoea	0	33	0-100	0	33	0	0-100	0	1,000	0,000
Insomnia	0	50	0-100	0	58	0	0-100	0	1,000	0,000
Appetite loss	0	33	0-100	0	33	0	0-100	0	1,000	0,000
Constipation	0	0	0-100	0	0	0	0-100	0	1,000	0,000
Diarrhoea	0	0	0-100	0	0	0	0-100	0	1,000	0,000
Financial difficulties	0	33	0-100	0	33	0	0-100	0	1,000	0,000

Lebensqualitätsparameter: ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Die statistischen Analysen wurden mithilfe des Wilcoxon Test durchgeführt. Gerundete Angaben. IQR = Interquartilsabstand, Med = Median, Max = Maximum, Min = Minimum, miss = missings. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Eine Veränderung um mehr als 10 Punkte deutet auf einen möglichen Therapiebedarf hin und konnte bei neun Patientinnen und Patienten (37,5%) in den ersten drei Monaten nach Therapieinitiation beim globalen Gesundheitszustand/ Lebensqualität sowie bei der sozialen Funktionalität beobachtet werden. Die Kategorien role, emotional und cognitive functioning sanken bei jeweils acht sowie das physical functioning bei sechs Personen um mindestens 10 Punkte. Relevante Anstiege der Symptomlast waren bei acht bzw. sieben Personen in Bezug auf Fatigue bzw. Schmerz zu beobachten (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Abfall/Anstieg der Lebensqualitätsparameter von Zeitpunkt 1 zu 2 (n = 24)

	Abfall \geq 10 Punkte	
	n	%
Global health status/QoL	9	37,5
Physical functioning	6	25
Role functioning	8	33,3
Emotional functioning	8	33,3
Cognitive functioning	8	33,3
Social functioning	9	37,5
	Anstieg \geq 10 Punkte	
	n	%
Fatigue	8	33,3
Nausea and vomiting	3	12,5
Pain	7	29,2
Dyspnoea	0	0
Insomnia	0	0
Appetite loss	0	0
Constipation	0	0
Diarrhoea	0	0
Financial difficulties	0	0

Lebensqualitätsparameter: ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen. n = Anzahl, % = gültige Prozent.

Obwohl über ein Drittel der Teilnehmenden einen relevanten Abfall der Lebensqualität zeigte, liegen an Messzeitpunkt 1 und 2 die gleiche Anzahl an Personen unter dem Cut-off von 80 Punkten (n = 18, 75%). Die Funktionsskalen physical, role sowie emotional functioning wurden von etwa zwei Drittel der Patientinnen und Patienten an beiden Messungen unterschritten (66,7%, 62,5%, 62,5%). Zu einer Zunahme der Personen mit möglichem Interventionsbedarf kam es in den Kategorien soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen. Keine dieser Änderungen war jedoch statistisch signifikant (s Tab. 18).

Tabelle 18: Teilnehmenden unter/über Cut-off der HRQoL Zeitpunkt 1 und 2 (n = 24)

	Cut-off Scores (Sensitivität/Spezifität)	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Wilcoxon-Test	
		n	%	n	%	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Z
		Unter Cut-off					
Global health status/QoL	80 (70/78)	18	75	18	75	1,000	0,000
Physical functioning	90 (85/67)	16	66,7	16	66,7	1,000	0,000
Role functioning	90 (85/71)	15	62,5	15	62,5	1,000	0,000
Emotional functioning	90 (82/71)	15	62,5	15	62,5	1,000	0,000
Social functioning	90 (80/92)	13	54,2	15	62,5	0,527	-0,632
		Über Cut-off					
Fatigue	30 (63/83)	13	54,2	15	62,5	0,317	-1,000
Nausea and vomiting	10 (50/91)	2	8,3	3	12,5	0,317	-1,000
Pain	10 (62/69)	9	37,5	11	45,8	0,414	-0,816

Die statistischen Analysen wurden mithilfe des Wilcoxon-Test durchgeführt. Gerundete Angaben. n = Anzahl, % = gültige Prozent. *p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001, n = Anzahl, % = gültige Prozent.

Der Wert des global health status and quality of life lag in der Gruppe „Einmalige Erhebung“ bei 67 (IQR 33) und damit auf einem ähnlichen Niveau wie in der Follow-up-Gruppe am Messzeitpunkt 1. Die funktionalen Bereiche lagen insgesamt auf einem hohen Niveau und Fatigue hatte im Median einen Wert von 33 (IQR 33) (s. Tab. 19).

Tabelle 19: Lebensqualitätsparameter „Einmalige Erhebung“ (n = 24)

	Med	IQR	Min-Max	miss
Global health status/QoL	67	33	17-100	0
Physical functioning	73	47	20-100	0
Role functioning	67	63	0-100	0
Emotional functioning	83	40	0-100	1
Cognitive functioning	83	46	17-100	0
Social functioning	67	50	0-100	0
Fatigue	33	33	0-100	1
Nausea and vomiting	0	0	0-17	0
Pain	25	67	0-83	0
Dyspnoea	0	58	0-67	0
Insomnia	0	67	0-100	0
Appetite loss	0	0	0-100	0
Constipation	0	0	0-100	0
Diarrhoea	0	0	0-100	0
Financial difficulties	17	67	0-100	0

Lebensqualitätsparameter: ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen. IQR = Interquartilsabstand, Med = Median. Max = Maximum, Min = Minimum, miss = missings.

Aufgrund der Normalverteilung des Parameters globale Lebensqualität wurden auch die Mittelwerte berücksichtigt, die sich wie folgt darstellten: Follow-up-Gruppe am Zeitpunkt 1 Mean = 57,639, SD = 28,754; Gruppe „Einmalige Messung“ Mean = 64,24, SD = 20,036. Der Anstieg der Lebensqualität war im T-Test für unverbundene Stichproben jedoch nicht signifikant ($t(df\ 46) = -0,922, p = 0,643$).

3.2.6 irAEs führen zu höherer Belastung und Zunahme klinischer Beschwerden

Im Erhebungszeitraum wurden bei sieben der 24 Teilnehmenden mit der Follow-up-Erhebung (29,17%) Nebenwirkungen diagnostiziert, die auf die Therapie mit ICI zurückzuführen waren und im Krankenhausinformationssystem der Charité dokumentiert wurden. In der zweiten Befragung konnten die entsprechenden Symptome auch den ausgefüllten Fragebögen entnommen werden. Diarrhoe und/oder Autoimmunkolitis traten insgesamt bei 16,67% aller Teilnehmenden auf (vier Fälle). Es konnte zwei Fälle einer Autoimmundermatitis (Pruritus mit/ohne Exanthem), eine Autoimmunhypophysitis sowie eine Autoimmunhepatitis festgestellt werden. Darüber hinaus gab es einen Fall einer der Therapie assoziierbaren Fatigue, die zur Dokumentierung führte. Bei einem Patienten waren drei unterschiedliche Organsysteme betroffen (Autoimmunhepatitis, -hypophysitis sowie -kolitis). Neben einer symptomatischen Behandlung ab Grad 1, wurde leitliniengerecht ab Grad 2 die Unterbrechung der Immuntherapie sowie die Gabe von Steroiden in Betracht gezogen. Eine stationäre Behandlung sollte bei Nebenwirkungen dritten Grades erfolgen und war bei zwei Patienten notwendig. Insgesamt haben drei der Teilnehmenden mit irAEs (alle mit Manifestation am Darm) Cortisol i.v. oder oral erhalten. Einer der Patienten aus dieser Gruppe wurde zusätzlich mit Infliximab behandelt. Bei dem Patienten mit dreifacher Organbeteiligung wurde zudem die Therapie pausiert. Der Teilnehmende mit Autoimmundermatitis wurde nur symptomatisch behandelt und bei einem Fall von Diarrhoe wurde lediglich eine Pause der Medikamente dokumentiert. Bei zwei der Teilnehmenden (Exanthem und Fatigue) wurde keine weitere Therapie eingeleitet.

Aufgrund eines fehlenden Ansprechens wurde bei zwei anderen Teilnehmenden ein Therapiewechsel vorgenommen. Ein endgültiger Abbruch der Immuntherapie aufgrund der Nebenwirkungen wurde nicht dokumentiert.

Es waren 57,1% der dokumentierten irAEs mit der Kombinationsgabe von Ipilimumab/Nivolumab verbunden. Die Autoimmunkolitis wurde ausschließlich in dieser Gruppe diagnostiziert. Von den insgesamt fünf Teilnehmenden mit Kombinationsbehandlung entwickelten vier autoimmunvermittelte Nebenwirkungen (80%). Am zweithäufigsten traten irAEs unter Therapie mit Pembrolizumab auf (16,67%). Die Gabe von Nivolumab führte zu 15,38% der Nebenwirkungen.

Die in dieser Untersuchung erhobenen Daten zeigen eine Korrelation zwischen den LASA-Cut-off-Werten (< 4 , ≥ 4) und dem Auftreten von irAEs, der sich als statistisch signifikant darstellte (Phi Koeffizient/Cramer's V = 0,324 p = 0,022) (s. Tab. 20).

Tabelle 20: Kreuztabelle LASA/ irAEs (n = 24)

n (%)		LASA	
		< 4	≥ 4
irAE	Ja	2 (28,57)	5 (71,42)
	Nein	9 (52,94)	8 (47,05)
miss		n = 0	

miss = missings, n = Anzahl, % = gültige Prozent (zeilenweise).

In der Follow-up Gruppe lag der LASA-Wert im Median bei 3, wenn keine irAEs aufgetreten waren. Bei Vorliegen von irAEs betrug dieser im Median 4. Der Unterschied zeigte im Mann-Whitney-U-Test jedoch keine statistische Signifikanz (Z = -0,964, p = 0,335).

Das Risiko für die Entwicklung einer Fatigue (LASA ≥ 4) war bei Vorhandensein von behandlungsbedürftigen irAEs dennoch 2,8 Mal so hoch wie bei Personen ohne irAEs (OR 2,813, RR 1,518, 95%-KI 0,422; 18,735). Aufgrund des breiten Konfidenzintervalls mit Einschluss des Wertes 1 kann jedoch von einem nicht signifikanten Ergebnis ausgegangen werden.

Analysiert man die Werte der anderen klinischen Parameter (PHQ-9, Distress, MIDOS Gesamtbefinden) hinsichtlich des Auftretens Nebenwirkungen sind bei allen ein Anstieg, d.h. eine klinische Verschlechterung zu beobachten (s. Tab. 21). Diese Veränderungen sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 21: Vergleich der klinischen Parameter mit/ohne Auftreten von irAEs (n = 24)

Median		LASA	PHQ-9	Distress	MIDOS Gesamtbefinden	Lebensqualität gesamt	n
irAE	Ja	4	6	7	3	50	7
	Nein	3	3	5	2,5	57	17
miss		n = 0	n = 0	n = 0	n = 4	n = 0	

miss = missings, n = Anzahl.

Aufgrund der Normalverteilung wurde zusätzlich der Mittelwert berücksichtigt. Bei den sieben Probandinnen und Probanden mit irAE und vorliegender Follow-up-Messung lag der Mittelwert der globalen Lebensqualität bei Therapiebeginn bei 59,52 und fiel bis zum Messzeitpunkt 2 auf 50. Im T-Test für verbundene Stichproben zeigte sich jedoch keine Signifikanz (t = 0,856, p = 0,452, n = 7).

Weiterhin stellte sich der Wert der globalen Lebensqualität im Vergleich mit den Teilnehmenden ohne dokumentierte Nebenwirkungen, die im Mittel einen Wert von 57,35 zeigten, als geringer dar. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (T-Test für unverbundene Stichproben, $t = 0,616$, $p = 0,544$, $n = 24$).

3.3 Korrelationsanalyse und lineare Regression

Die Korrelationsanalysen wurden an der gesamten Studienpopulation ($n = 52$) unter der Annahme durchgeführt, dass sich die Art und die Richtung der Zusammenhänge zwischen den erhobenen Parametern an den unterschiedlichen Messzeitpunkten gleich darstellen.

3.3.1 Signifikante Korrelationen von Lebensqualität mit LASA, PHQ-9 und DT

Es wurden die globale Lebensqualität, die Funktions- sowie die Symptomskalen EORTC QLQ-C30 in Bezug auf die LASA- und PHQ-9-Werte sowie den Werten des Distress-Thermometers ausgewertet. Es zeigten sich signifikante, negative Zusammenhänge für alle drei Messinstrumente. Je stärker die Fatigue, der Distress und die depressive Symptomatik ausgeprägt ist, desto niedriger ist demnach die Lebensqualität (s. Tab. 22).

Tabelle 22: Korrelation der Lebensqualitätsparameter mit LASA, PHQ-9, Distress

	LASA	PHQ-9	Distress
Global health status/QoL	-0,474**	-0,484**	-0,528**
Physical functioning	-0,500**	-0,230	-0,184
Role functioning	-0,559**	-0,598**	-0,388**
Emotional functioning	-0,539**	-0,746**	-0,640**
Cognitive functioning	-0,398**	-0,493**	-0,131
Social functioning	-0,448**	-0,521**	-0,485**
Fatigue	0,705**	0,608**	0,389**
Nausea and vomiting	0,248	0,205	0,059
Pain	0,592**	0,490**	0,382**
Dyspnoea	0,274	0,209	0,125
Insomnia	0,491**	0,667**	0,389**
Appetite loss	0,432**	0,363**	0,298*
Constipation	0,353*	0,274*	0,211
Diarrhoea	0,164	0,317*	0,189
Financial difficulties	0,513**	0,402**	0,419**
LASA	1,000	0,617**	0,496**
PHQ-9	0,617**	1,000	0,624**

Berechnung der Korrelation mittels Spearman-Rho. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Die Zusammenhänge stellten sich wie folgt dar: Subskala global health status/QoL und LASA ($r = -0,474$, $p = 0,000509$), PHQ-9 ($r = -0,484$, $p = 0,000282$) sowie Distress-Thermometer ($r = -0,528$, $p = 0,000113$).

Mit steigender Symptomatik sinken ebenfalls die Werte der role, emotional und social function. Auch diese negative Korrelation war hochsignifikant ($p < 0,01$). Die Werte der physischen Funktionalität sinken ausschließlich bei steigenden LASA-Scores ($p = 0,000252$). Weiterhin zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der kognitiven Funktion und dem LASA ($p = 0,004172$) sowie dem PHQ-9 ($p = 0,000202$). Auch die Schwere der Symptome steigt bei erhöhten Werten für Fatigue, Distress und Depression. Dies stellte sich durch signifikante, negative Korrelationen zwischen den drei Skalen und den Symptomskalen fatigue, pain, insomnia, appetite loss sowie financial difficulties dar. Untereinander zeigten LASA, PHQ-9 und Distress-Thermometer eine hochsignifikante, positive Korrelation. So steigt beispielsweise der LASA-Wert an, wenn auch der Wert im PHQ-9 höher ausfällt. Die gesamten Korrelationen mit entsprechenden r-Werten sind in der Tabelle 22 zu finden.

In der Abbildung 5 ist exemplarisch der Zusammenhang zwischen Fatigueschwere und Lebensqualität dargestellt.

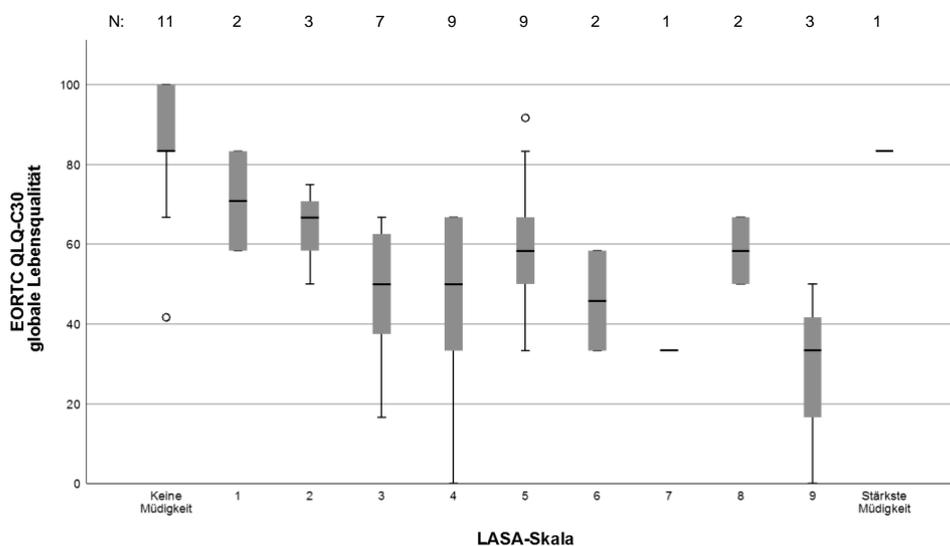


Abbildung 5: Boxplot der Fatigueschwere im Verhältnis zur globalen Lebensqualität

Mittels LASA-Skala erhobene Fatigueschwere der gesamten Studienpopulation in Bezug auf globale Lebensqualität/Gesundheitszustand (Subskala des EORTC QLQ-C30). Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten pro LASA-Wert stehen über Abbildung ($n = 50$, miss $n = 2$). Die Linie innerhalb der Box markiert den Median. Die Box enthält die 50% mittleren Beobachtungen der Daten, die untere Kante ist das 25%- und die obere das 75%-Quantil. Die vertikalen Striche enden an der größten bzw. kleinsten Beobachtung. Die Kreise markieren die Ausreißer, welche mindestens die anderthalbfache Boxlänge von der Box entfernt sind.

3.3.2 CRF und Distress sind signifikante Prädiktoren für die Lebensqualität

Da die Werte des LASA, PHQ-9 und Distress-Thermometer zuvor in den Korrelationsanalysen signifikante Ergebnisse gezeigt hatten, wurden sie und weitere möglicherweise beeinflussende Parameter (Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Therapiedauer, Vortherapien) einzelnen in univariaten, linearen Regressionen getestet. Es zeigten sich lineare Zusammenhänge zwischen der Schwere der Fatigue, der depressiven Symptomatik sowie des Distress und einer geminderten Lebensqualität: Je höher die Werte im LASA, PHQ-9 und Distress-Thermometer, desto mehr sinkt der global health status/quality of life. In der Tabelle 23 sind die Ergebnisse der univariaten linearen Regression der einzelnen Parameter auf die globale Lebensqualität dargestellt. Die als Dummy-Variablen kodierten Krebsentitäten (nicht in Tab. 23 dargestellt) hatten keinen signifikanten Einfluss auf den globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität.

Tabelle 23: Univariate lineare Regression des global health status/QoL (n = 48)

Variablen	Alter	Sex	Krankheitsdauer	Therapiedauer	Vortherapie	PHQ-9	LASA	Distress
Unstandardisiert	0,161	-0,930	-0,571	0,055	7,596	-2,807***	-4,227***	-4,925***
<i>Konstante</i>	<i>50,215</i>	<i>60,526</i>	<i>61,966</i>	<i>58,714</i>	<i>52,778</i>	<i>72,783***</i>	<i>74,886***</i>	<i>81,806***</i>
Standardfehler	0,252	7,021	0,677	0,083	14,462	0,616	1,116	1,027
Standardisiert	0,090	-0,019	-0,118	0,093	0,074	-0,542	-0,480	-0,577
R ²	0,008	0,000	0,014	0,009	0,005	0,293	0,230	0,333
korr. R ²	-0,012	-0,020	-0,006	-0,011	-0,014	0,279	0,214	0,319
F (df)	0,407 (1, 50)	0,018 (1, 50)	-0,710 (1, 50)	0,436 (1, 50)	0,276 (1, 50)	20,753*** (1, 50)	14,341*** (1, 48)	22,993*** (1, 46)
miss	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 2	n = 4

miss = missings, n = Anzahl. *p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001

Anschließend wurde eine multiple lineare Regression des Einflusses der Werte des Distress-Thermometers, des LASA sowie des PHQ-9 auf die Subskala global health status/quality of life durchgeführt. In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass der Prädiktor Distress statistisch signifikant das Kriterium globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität voraussagt (F= (3, 40) 19,734; p < 0,05). Die beiden Koeffizienten LASA und PHQ-9 zeigten keine signifikanten Werte in Bezug auf die globale Lebensqualität (s. Tab 24).

Tabelle 24: Multivariate lineare Regression des global health status/QoL (n = 44)

Variablen	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Konstante	84,928***		
LASA	-2,410	-0,259	1,295
PHQ-9	-1,322	-0,206	1,005
Distress	-2,763*	-0,329	1,294
R ²	0,422		
korr. R ²	0,379		
F (df 3, 40)	9,734***		
miss	n = 8 (6 missings, 2 Ausreißer)		

miss = missings, n = Anzahl. *p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001

Anschließend wurden multivariate Analysen der weiteren Skalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Die in der Tabelle 23 aufgeführten möglichen Einflussfaktoren sowie die Diagnosen (dichotomisiert) zeigten in den zuvor durchgeführten, univariaten linearen Regressionen keine signifikanten Werte und wurden aufgrund dessen in den folgenden Analysen nicht berücksichtigt.

Für die lineare Regressionsanalyse der physical function wurde ausschließlich der LASA eingeschlossen, da keine lineare Korrelation zwischen dem PHQ-9 und dem Distress-Thermometer gezeigt werden konnte. Auch hier zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang. Dieser beschreibt die Assoziation zwischen der Schwere der Fatigue und einer geminderten körperlichen Funktionsfähigkeit (s. Tab 25).

Tabelle 25: Univariate lineare Regression der physical function (n = 49)

Variablen	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Konstante	89,864***		
LASA	-5,125***	-0,532	1,191
R ²	0,283		
korr. R ²	0,267		
F (df 1, 47)	18,519***		
miss	n = 3 (0 Ausreißer)		

miss = missings, n = Anzahl. *p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001

Alle drei Messinstrumente wurden in die multivariate Analyse der role function eingeschlossen. So konnten wir zeigen, dass der Wert des LASA statistisch signifikant voraussagt, ob es möglich ist die eigene Rolle zu übernehmen (F = (3, 40) 8,143; p < 0,05; R² = 0,379; korrigiertes R² = 0,333). Der negative Regressionskoeffizient deutet wieder darauf hin, dass mit steigenden Werten im LASA die Erfüllung der role function abnimmt. Die beiden Variablen Distress und PHQ-9 zeigten keine signifikanten Werte.

Tabelle 26: Multivariate lineare Regression der role function (n = 44)

Variablen	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Konstante	90,871***		
LASA	-5,493*	-0,439	2,108
PHQ-9	-1,771	-0,249	1,280
Distress	0,256	0,021	1,981
R ²	0,379		
korr. R ²	0,333		
F (df 3, 40)	8,143***		
miss	n = 8 (7 missings, 1 Ausreißer)		

miss = missings, n = Anzahl. *p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001

In der multivariaten Analyse der emotional function erfolgte ein Ausschluss des PHQ-9 aufgrund von Multikollinearität (Korrelationskoeffizient -0,874). Das Modell zeigte einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen der Schwere des Distress und einer reduzierten emotionalen Funktionsweise (F = (2, 40) 16,331; p < 0,001). Demnach sinkt die emotional function, wenn die Werte des Distress-Thermometers ansteigen. Das Modell zeigte einen Regressionskoeffizient von -5,665 und eine hohe Anpassungsgüte (R² = 0,450, korrigiertes R² = 0,422).

Tabelle 27: Multivariate lineare Regression der emotional function (n = 43)

Variablen	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Konstante	105,026***		
LASA	-1,722	-0,152	1,540
Distress	-5,665***	-0,581	1,325
R ²	0,450		
korr. R ²	0,422		
F (df 2, 40)	16,331***		
miss	n = 2 (7 missings, 2 Ausreißer)		

miss = missings, n = Anzahl. *p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001

Für die weiteren Funktions- sowie Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden keine lineare Regressionsanalysen durchgeführt, da die für die Umsetzung notwendigen Voraussetzungen nicht erfüllt wurden (u.a. fehlende Normalverteilung der Residuen).

3.4 Informationen und Erwartungen an die Therapie

3.4.1 Informationsquellen und -arten

Die Patientinnen und Patienten, die kurz vor dem Therapiebeginn standen oder bereits länger unter Therapie waren, wurden zu 72,5% von ihren Fachärztinnen und -ärzten für Hämatologie und Onkologie über die Therapie informiert. Mit 16 Nennungen (31,4%) bildet die Internetrecherche die zweitwichtigste Informationsquelle. Die Hausärztinnen bzw. Hausärzte informierten 19,6% der Teilnehmenden und weitere 17,6% gaben an, über Bekannte Informationen bekommen zu haben. Auch die jeweiligen Fachärztinnen und Fachärzte (Dermatologinnen, Urologinnen, Nephrologinnen) trugen einen großen Teil zur Informationsbereitstellung bei (s. Abb. 6).

Bei genauerer Befragung nach Art der Information, gaben alle Patientinnen und Patienten an, mit mündlichen Gesprächen informiert worden zu sein. Weiterhin wurden 23 Mal Fachbroschüren, vier Mal Zeichnungen und zwei Mal Empfehlungen von Internetseiten angekreuzt.

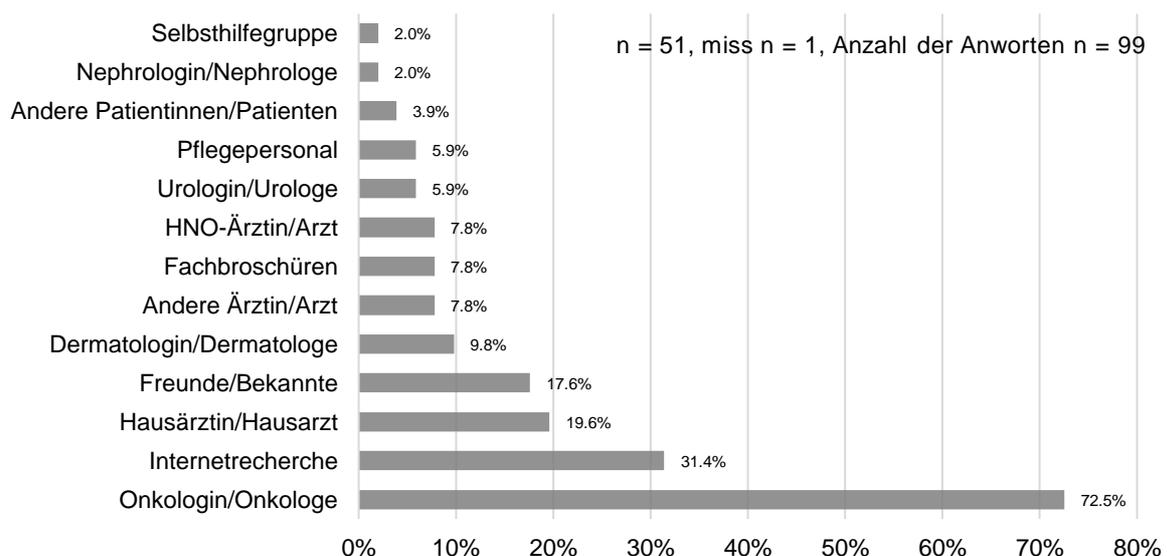
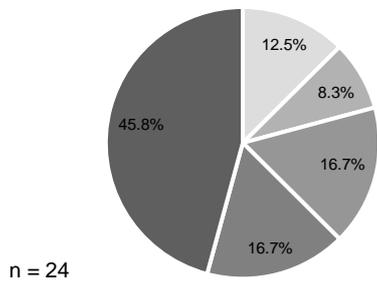


Abbildung 6: Informationsquellen aller Teilnehmenden (Mehrfachantworten möglich)

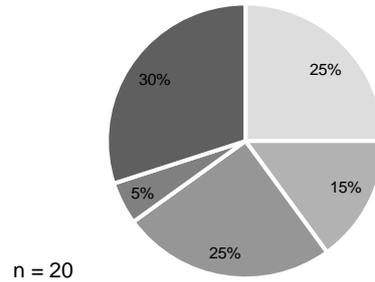
3.4.2 Erwartungen

Am Therapiebeginn berichten 75% der Teilnehmenden, dass sie sich gut über die Therapie informiert fühlen und 67,9% gaben an, dass sie große Erwartungen an die neue Therapie haben. Es beschrieben 45,2%, dass ihre Erwartungen höher seien als vor zurückliegenden Therapien. Eine Lebenszeitverlängerung erhofften sich 85,7% der Patientinnen und Patienten und 78,5% erwarteten eine Heilung durch die neue Therapie. 29,6% schätzen die Nebenwirkungen als kritisch ein (s. Abb. 7).

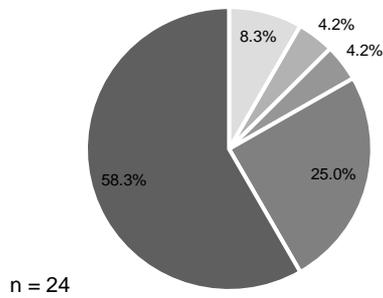
Ich habe große Erwartungen an die neue Therapie.



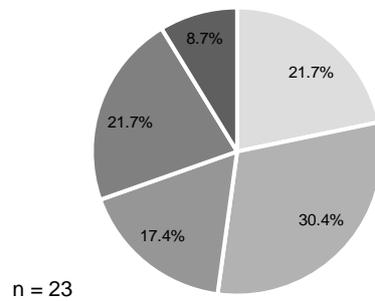
Meine Erwartungen sind höher als vor den zurückliegenden Therapien.



Ich erhoffe mir von der Therapie eine Lebenszeitverlängerung.



Die möglichen Nebenwirkungen sehe ich kritisch.



Ich fühle mich über die neue Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren gut informiert.

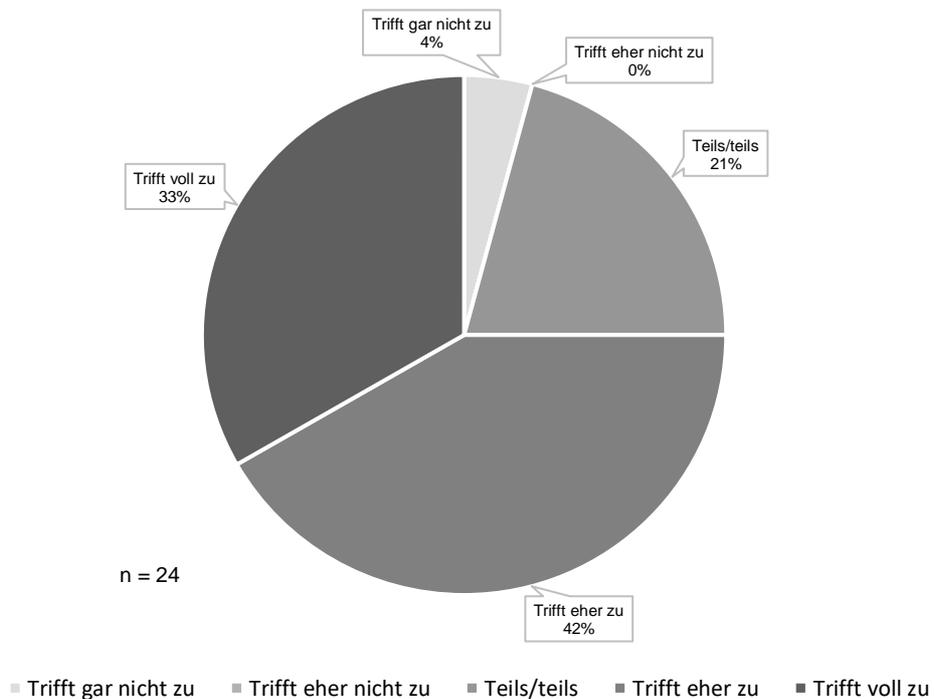


Abbildung 7: Erwartungen an die Therapie in der Follow-up-Gruppe (Zeitpunkt 1)

Bei der zweiten Erhebung zeigen sich ähnliche Ergebnisse: 73,9% der Patientinnen und Patienten fühlen sich gut informiert sowie 65,2% berichten von großen Erwartungen. Eine Lebenszeitverlängerung bzw. eine Heilung erhoffen sich 78,3% der Teilnehmenden. Ein Viertel bewertete die möglichen Nebenwirkungen als kritisch (s. Abb. 8).

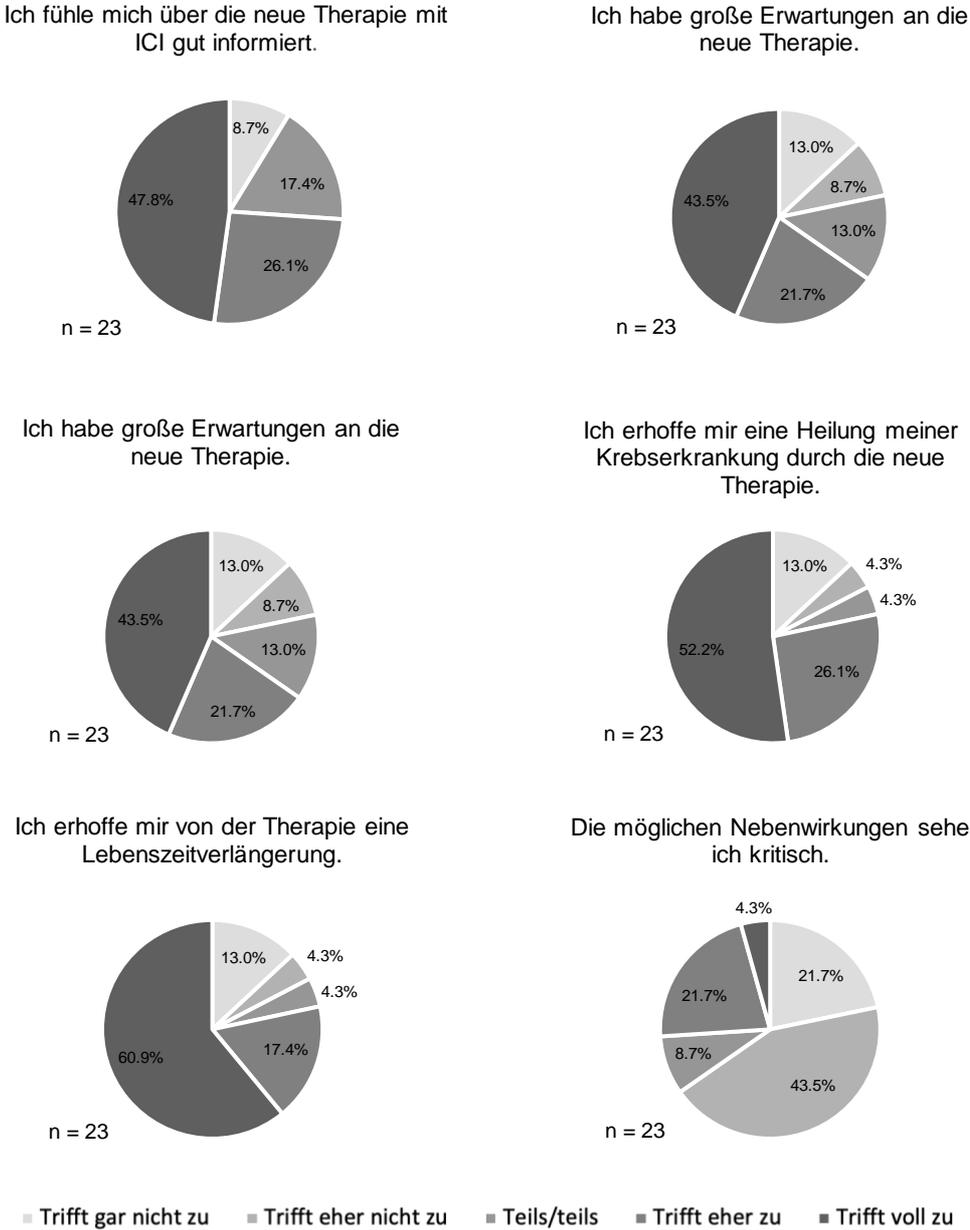
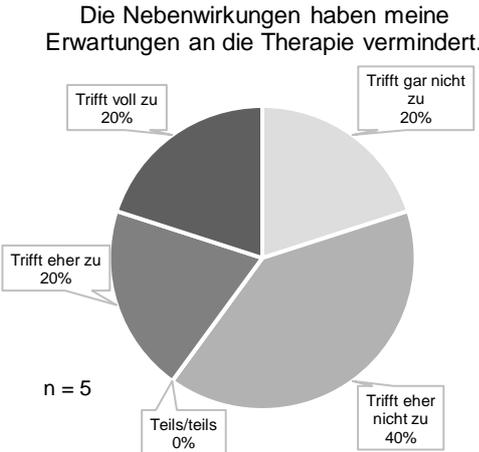
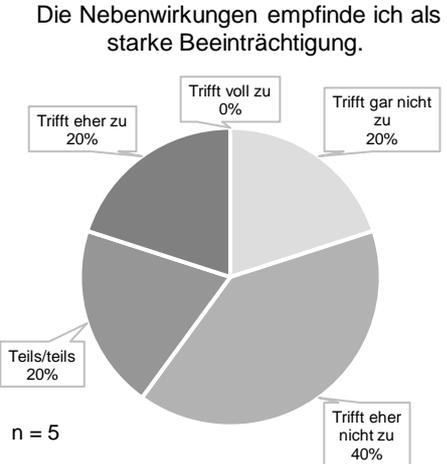


Abbildung 8: Erwartungen an die Therapie nach 12 Wochen (Zeitpunkt 2)

Betrachtet man die Gruppe der Teilnehmenden, welche irAEs entwickelten (n = 7, miss n = 2) gesondert, fällt auf, dass die Nebenwirkungen insgesamt als bedenklicher eingestuft werden. Der Aussage „Die Nebenwirkungen sehen ich kritisch.“ stimmten 14% „voll“ und 29% „eher zu“. Von einem Großteil wurden die irAEs jedoch dennoch nicht als starke Beeinträchtigung

wahrgenommen. Das Auftreten der Nebenwirkungen verminderte bei 40% die Erwartungen, die sie an die Therapie hatten (s. Abb. 9).



- Trifft gar nicht zu
- Trifft eher nicht zu
- Teils/teils
- Trifft eher zu
- Trifft voll zu

Abbildung 9: Einfluss der irAEs auf die Wahrnehmung der Therapie

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde vor allem das Vorhandensein und die Entwicklung von Tumor-assoziiertes Fatigue während der ersten 12 Wochen nach Therapiestart mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und der Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Zusammenhang mit irAEs untersucht. Gleichzeitig wurden weitere beeinflussende Faktoren mitbestimmt, um die multidimensionalen Parameter der Lebensqualität sowie der CRF und deren Veränderungen erfassen zu können. Es wurde insgesamt 52 Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Studie eingeschlossen, wovon bei 24 eine Follow-up-Erhebung erfolgte. Es kam in den ersten 12 Wochen nach Therapieinitiation zu einer signifikanten Zunahme der Fatigue. Bisher hätte man einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität vermutet, welcher in diesem Patientenkollektiv nicht gezeigt werden konnte. Die Daten der gesamten Studiengruppe lassen dennoch den Schluss zu, dass es einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Krebs-assoziierten bzw. Krebstherapie-assoziierten Fatigue und der Abnahme der globalen Lebensqualität gibt. Es konnte eine Korrelation zwischen dem mithilfe des LASA erfassten Fatigue-Level und der mittels EORTC QLQ-C30 gemessenen Lebensqualität festgestellt werden. Es zeigte sich zudem ein Zusammenhang der PHQ-9- und Distress-Werte in Bezug auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität. Weiterhin wurden mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer abklärungsbedürftigen Fatigue herausgearbeitet, wobei vordergründig das Auftreten von jeglichen, therapiebedürftigen irAE zu nennen ist.

4.2 Diskussion der Methoden

In der hier durchgeführten Studie erfolgte der Einsatz von vielfach validierten Fragebögen.^{70,135,156,161-163,166-169,171} Bei der Auswahl wurde zudem darauf geachtet, dass die Fragebögen bereits bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Krebserkrankung verwendet wurden, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Wir unterteilten die Gesamt-Kohorte anhand der Therapiedauer in zwei Gruppen. Die erste Gruppe setzte sich aus Teilnehmenden zusammen, die vor Therapiebeginn standen und ein Follow-up nach 12 Wochen erhielten, dem Zeitraum in welchem nach aktuellem Studienstand mit höchster Wahrscheinlichkeit irAEs auftreten¹³. Die Gruppe mit einmaliger Erhebung bestand aus Teilnehmenden mit bereits länger erfolgter Therapie (> 12 Wochen). Dies ermöglichte die Betrachtung der längerfristigen Veränderungen, für den sonst ein längerer Beobachtungszeitraum vonnöten gewesen wäre.

Der Umfang des Fragebogenkatalogs dieser Pilotstudie mit sich ähnelnden Items ermöglichte neben einer detaillierten Erfassung der vielfältigen Problembereiche auch die Evaluierung der Anwendbarkeit der Messinstrumente im klinischen Alltag. Es zeigte sich, dass vor allem die kurze Erfassung mittels LASA, Distress-Thermometer und PHQ-9 gut angenommen wurde und zudem verschiedene Bereiche der Lebensqualität erfasst. Die Auswertung dieser drei Tools ist einfacher, als die Umrechnung der umfassenden EORTC QLQ-C30 Punktwerte in beurteilbare Scores. Wir bewerten den Einsatz der drei genannten Messinstrumente hinsichtlich des zeitlichen Aufwandes, der Aussagekraft und der Akzeptanz als sehr positiv und können eine klare Empfehlung für ein Routine-Screening mit diesen Instrumenten aussprechen.

Die Erfassung der körperlichen Veränderungen erfolgte mit Selbsterhebungsfragebögen. Dies stellte sich als geeignete Methode für eine standardisierte Erhebung dar, welche in der Praxis gut umsetzbar war. Um besser zwischen neuen und bereits länger bestehenden Symptomen, die z.B. durch Vortherapien entstanden sind, unterscheiden zu können, erachten wir die Kombination mit einer gezielten Anamnese als geeignete Strategie für weitere Analysen. Auch digitale Gesundheitsanwendungen, wie computerized adaptive tests (CATs), könnten die Erhebung der Symptome erleichtern. Diese könnten z.B. mit der Frage „Haben sie in den letzten Tagen körperliche Veränderungen bemerkt?“ verwendet werden, woran sich bei positiver Beantwortung detaillierte Befragungen anschließen. CATs sind ebenso effektiv, wie die nicht elektronische Erhebung und verbessern gleichzeitig das ambulante Monitoring, da sogar eine mehrfach tägliche Erfassung leicht möglich ist.¹⁷⁹ Dies könnte die geringe Adhärenz hinsichtlich der Symptomerfassung in der Häuslichkeit verbessern, welche in der vorliegenden Studie in Form von Patiententagebüchern erfolgte.

Für die Erfassung der CRF wurden kurze, gut validierte Fragebögen (s.o.) gewählt, welche die von uns erwarteten Veränderungen unter Therapie mit ICI dokumentiert haben. Das unidimensionale Assessment mittels LASA dient als Grundlage für eine weitere Abklärung⁷⁰ und stellt damit das ideale Messinstrument, um den Interventionsbedarf sichtbar zu machen. Der Einsatz weiterer CRF-Fragebögen wie das Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) oder das Multidimensional Fatigue Inventory hätten durch den größeren Umfang und die abgestufte Beantwortung ein differenzierteres Bild zeichnen können. Die Vergleichbarkeit zu anderen Studien, welche vermehrt die genannten Fragebögen einsetzen, hätte dadurch erhöht werden können.¹⁸⁰ Um die Motivation der Teilnehmenden zu erhalten, haben wir uns auf den Einsatz der zwei genannten Messinstrumente beschränkt. Die Erhebung der Komorbiditäten, welche eine noch umfassendere Analyse der Lebensqualität ermöglichen würde, war auch in dieser Studie erfolgt. Da die Auswertung jedoch den Umfang der Arbeit überstiegen hätte, könnten diese Informationen ggf. in Kombination mit dem WHO

Performance Status in zukünftigen Studien genutzt werden, um die multiplen Einflussfaktoren noch besser zu verstehen.

Bei der Bewertung der Daten ist darauf hinzuweisen, dass die Gruppe der Teilnehmenden dieser Pilotstudie sehr heterogen war. Zudem stellt die relativ geringe Zahl der Studienteilnehmenden einen einschränkenden Aspekt dar, der durch die unabhängige aus dem Klinik- bzw. Ambulanzalltag losgelöste Realisationen der Erhebung begründet werden kann. Aufgrund des vermehrten Einsatzes der ICI könnten nun jedoch deutlich schneller Patientinnen und Patienten rekrutiert werden. Basierend auf unserer Fragebogen-Evaluierung könnten zudem die geeignetsten Screening-Tools ausgewählt werden, sodass eine fokussierte Variante des Fragebogenkatalogs einsetzbar wäre. Es konnte insgesamt eine hohe Akzeptanz der Follow-up-Befragungen beobachtet werden, welche sich durch das Ausbleiben von Studienabbrüchen zeigte. In sich anschließenden Studien könnte daher ein längerer Untersuchungszeitraum mit einer größeren Anzahl von Teilnehmenden mit gleichzeitiger Analyse verschiedener Subgruppen (Vortherapien, Krebsentitäten) sowie der Vergleich mit einer Kontrollgruppe realisiert werden.

Die statistischen Methoden orientierten sich an Studien mit ähnlichen Fragestellungen. Die gewählte Methode der linearen Regression für die Analyse der Prädiktoren der mittel EORTC QLQ-C30 erhobenen Lebensqualität wurde in klinischen Studien sowie Metaanalysen eingesetzt.^{148,181} Der Einsatz von ordinal skalierten unabhängigen Variablen in der linearen Regression ist möglich, jedoch Diskussionsgegenstand und schwieriger zu interpretieren, als nominale oder metrische Werte.¹⁸²

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten einen signifikanten Anstieg der Fatigue vom Therapiestart bis zur ersten Follow-up-Messung. Berücksichtigt werden sollte zudem, dass der mittlere Fatigue-Wert bei der zweiten Messung oberhalb des Cut-offs für die weitere Abklärung liegt. Der enge zeitliche Zusammenhang von Therapiebeginn und Anstieg der Fatigue lässt den Schluss zu, dass am ehesten die Initiierung der Immuncheckpoint-Inhibitoren zu einer Veränderung der Symptomatik geführt haben. Die hier ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fatigue liegt sowohl oberhalb der von Magee et al. beschriebenen Inzidenz von 15,83%¹²² als auch der in einer vorausgegangen Metaanalyse berichteten Inzidenzrate von 18,26%.⁵⁵ In der gesamten Studienpopulation lag bei 56,5% der Teilnehmenden eine abklärungsbedürftige Fatigue vor, wenn diese zwölf bis 12 Wochen oder länger mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden. Betrachtet man die Follow-up-Gruppe alleine, zeigten drei Monate nach Therapiebeginn 54,1% der Patientinnen und Patienten im LASA eine CRF und die engeren Kriterien der Fatigue Coalition

erfüllten 20,8%. Die Diskrepanz zu den Metaanalysen könnte sich u.a. aus dem Einsatz unterschiedlicher Messinstrumente begründen, wobei in der Arbeit von Magee et al. sowie auch in den zugrunde liegenden Veröffentlichungen keine Angaben über die Art der Fatigue-Erhebung gemacht wurden. Die Erkenntnis, dass in dieser Studie über die Hälfte der Patientinnen und Patienten nach Initiation der Therapie mit ICI eine starke Fatigue gezeigt haben, weist auf Bedeutung der Erhebung und der sich anschließenden Diagnostik hin. Auch in der Literatur wird die Fatigue als Hauptnebenwirkung der ICI genannt.⁵⁵ Im Rahmen der weiteren Evaluation müssen andere Gründe für die Fatigue ausgeschlossen und Risikofaktoren erhoben werden, welche in der begleitenden Therapie ebenfalls als wichtige Aspekte berücksichtigt werden sollten. Die Behandlung von Fatigue stellt nicht nur aufgrund ihres einschränkenden Charakter einen wichtigen Therapiebaustein dar, sondern auch weil sie als störender empfunden wird als andere klassische Nebenwirkungen der Krebstherapie.⁸¹ Die Diskrepanz der Werte zwischen den Studien und dem klinischen Alltag könnten auch darauf hindeuten, dass möglicherweise eine mangelnde Sensibilität für den Symptomkomplex Fatigue besteht. Die schnelle Erhebung mittels LASA ist, wie beschrieben, eine geeignete Screening-Methode, jedoch ist auch die weitere Exploration des Symptomkomplexes essentiell. Um eine Überlastung des ärztlichen und pflegerischen Personals zu vermeiden, sollte dies im besten Fall durch eine spezialisierte Sprechstunde erfolgen, deren Arbeit durch ein multiprofessionales Team gestützt wird.

Bereits vor Therapieinitiierung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beobachteten wir bei 41,6% der Teilnehmenden eine abklärungsbedürftige Fatigue. Dies lässt sich auf die Erkenntnis zurückführen, dass der Symptomkomplex Fatigue multifaktoriell bedingt ist und nicht erst durch die Therapie sondern auch durch die Krebserkrankungen selber ausgelöst werden kann.¹⁸³ In der Literatur werden zudem multiple Einflussfaktoren der CRF, wie z.B. demographische, medikamentöse, emotionale, kognitive und biologische Faktoren, beschrieben.⁷⁹ Da die ICI in dieser Gruppe für keinen der Teilnehmenden die erste Therapie darstellte bzw. nur bei zwei Teilnehmenden vorher ausschließlich eine OP erfolgte, kann man nicht ausschließlich von einem primären Fatigue-Syndrom sprechen. Einer der möglichen Erklärungsansätze der primären Form beschreibt einen Zusammenhang der Fatigue und dem inflammatorischen Tumorsyndrom.⁷⁹ Diese Vermutung wird durch die Erkenntnisse gestützt, dass z.B. bei neu diagnostizierten neoplastischen hämatologischen Erkrankungen, bei Brustkrebs sowie bei Ovarialkarzinomen ein Zusammenhang von erhöhten Entzündungsparametern (u.a. IL-6, CRP) und Fatigue-Symptomatik besteht.⁸⁶

Die hier beobachtete CRF-Symptomatik sollte jedoch vielmehr als sekundäres Fatigue-Syndrom betrachtet werden, dem eine Vielzahl an möglichen Ursachen zugrunde liegen kann. Dazu zählen u.a. auch Veränderungen des neuroendokrinen Systems und des Immunsystems, die eng mit den Entzündungsgeschehen verbunden sein können.⁷⁹ Die

Wirkmechanismen der Immuncheckpoint-Inhibitoren basieren auf einer Beeinflussung des Immunsystems, welche neben den gewünschten antitumorösen Wirkungen auch überschießende Reaktionen auslösen können. Obwohl der spezifische Mechanismus nicht bekannt ist, kann vermutet werden, dass die Beeinflussung des Immunsystems durch die ICI in der Entstehung der CRF eine Rolle spielt.¹¹⁹ Dies könnte auch zu der in unserer Untersuchung gefundenen Steigerung der Fatigue-Symptomatik im Therapieverlauf beigetragen haben.

Die hier gemessene Korrelation zwischen Fatigue und depressiver Symptomatik weist auf den bekannten Risikofaktor Depressionen hin.^{71,79} Wir beobachteten, dass in der gesamten Studienpopulation sieben der acht Teilnehmenden (87,5%) mit einer Major Depression eine abklärungsbedürftige Fatigue zeigten. In der Gruppe ohne starke depressive Symptomatik präsentierte sich ein viel geringerer Anteil mit einem LASA ≥ 4 . Auch in der Literatur wird eine hohe Korrelationen der Symptome von Depressionen und Fatigue beschrieben.¹⁰⁰ Die Depression stellt zudem einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung der CRF dar¹⁰⁰ und es ist auch hier bekannt, dass verschiedene physiologische, biochemische und psychologischen Mechanismen beitragen.¹⁴⁵ Aufgrund der Korrelationen zwischen den beiden Symptomkomplexen liegt die Frage nach einer gemeinsamen Ätiologie bzw. schwer zu differenzierenden Überlappungen nahe. Es konnte jedoch bisher noch nicht gezeigt werden, ob die Fatigue eine Konsequenz, der Auslöser oder das Produkt einer gemeinsamen Endstrecke ist.¹⁰⁰ Die in Richtlinien bereits verankerte Forderung nach früher Diagnostik und Behandlung der Depression¹³³ bei Krebspatientinnen und -patienten sollte auch bei Vorliegen einer Fatigue stattfinden.

Die in dieser Studie gemessenen Werte des Distress-Thermometers sowie des PHQ-9 waren drei Monate nach Therapiebeginn am höchsten, wobei sich kein signifikanter Anstieg zeigte. Es kam demnach nicht zu einer statistisch messbaren Erhöhung der allgemeinen psychischen Belastung bzw. der Prävalenz von Depressionen, obwohl beide Skalen mit der Fatigue korrelieren. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Anstieg der Fatigue-Werte nur leicht signifikant waren und die allgemeine Belastung durch die nebenwirkungsarme Therapie nicht stärker ist als die Unsicherheiten bzw. Sorgen, die vor Therapiebeginn bestanden. In der Literatur werden die Diagnosemitteilung sowie Progress oder Rezidiv als erheblicher Belastungsfaktor von Krebspatientinnen und -patienten angeführt.¹³⁰ Dennoch ist eine gemeinsame Erhebung aufgrund der beschriebenen Zusammenhänge für die Betreuung von Krebspatientinnen und -patienten essentiell.

Die progressive Tumorerkrankung bildet in dieser Studie die Hauptindikation für die Therapie mit ICI. Obwohl die ICI gute Ergebnisse für eine Vielzahl von Tumorentitäten zeigen, könnte auch eine mögliche Progression, welche noch zum Zeitpunkt der Messung noch nicht erkannt

war, zu der Zunahme der Fatigue-Symptomatik beitragen haben. Es sollte zudem nicht vergessen werden, dass Schlafbeschwerden, körperliche Inaktivität, Malnutrition sowie dysfunktionale Erwartungen als Risikofaktoren für Fatigue bekannt sind.^{71,79} Darüber hinaus können auch Anämie, Fieber, Infektionen oder Störungen des Elektrolyt- und Hormonhaushalts die Patientinnen und Patienten schwächen und das Gefühl von Energiemangel und Fatigue steigern.⁷¹ Die Erhebung dieser Faktoren mit dem Ziel der Ursachensuche war nicht Fokus dieser Studie, sie könnten jedoch relevante Aspekte für weitere Studien sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können nicht einen auslösenden Faktor benennen, sondern weisen vielmehr auf die Komplexität der Entstehung der Fatigue unter Therapie mit ICI. Dennoch kann diese Untersuchung dazu beitragen, die Bedeutsamkeit des Einsatzes des einfachen Screening-Tools LASA zu betonen. Es ist bekannt, dass die Fatigue unterdiagnostiziert ist,⁷⁰ da die Symptome oft nicht erkannt oder falsch zugeordnet werden.⁷⁵ Wir konnten zeigen, dass die Symptome der Fatigue, die als schwer erfassbar erscheinen, mittels einer Frage quantifizierbar gemacht werden können. Der Einsatz des LASA kann demnach dazu beitragen, dass die unterdiagnostizierte Fatigue⁷⁰ mehr Berücksichtigung findet. Gerade auch das Überschreiten des Cut-offs, welches bei der Erhebung ohne LASA ggf. nicht als eine starke Zunahme bewertet wird, sollte die Behandelnden aufmerksam werden lassen. In dieser Studie konnte eine Zunahme des medianen LASA-Wertes auf oberhalb des Cut-offs innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapieinitiierung gemessen werden. Auf individueller Ebene bedeutet diese statistische Zunahme, dass sechs der 24 Patientinnen und Patienten mit Follow-up eine abklärungsbedürftige Fatigue entwickelten. Es ist daher essentiell, dass nicht nur die einzelnen Werte angeschaut werden, sondern auch der Verlauf über mehrere Monate dokumentiert wird. Zudem sollte auch die Relevanz des Cut-offs von 4 Punkten kommuniziert werden.

Die Fatigue bessert sich durchschnittlich im ersten Jahr nach Therapiebeendigung, auch wenn bei einer Minderheit Symptomatik Monate und sogar 5-10 Jahre nach dem Abschluss der Therapie bestehen oder neu auftreten kann.^{99,184} Auch hier wurde u.a. ein möglicher Zusammenhang mit der Immunreaktionen beschrieben. So kann man vermuten, dass durch den Tumor bzw. die Therapie langanhaltende Veränderungen der Immunantwort ausgelöst werden,⁸⁶ welche in Zusammenspiel mit Faktoren wie u.a. Veränderungen des neuroendokrinen Systems, körperlicher Inaktivität und Mangelernährung die Symptomatik aufrechterhalten. Ein interessantes Forschungsfeld wäre eine längere Beobachtung der Fatigue nach Abschluss der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im Vergleich mit den Langzeitwirkungen konventionellen Therapieregimen. Die Aussagekraft solcher Vergleiche wird mit zunehmendem Einsatz von ICI in der Erstlinie größer werden, da Effekte im Vorfeld

eingesetzter Medikamente reduziert werden. Zu berücksichtigen ist dabei die im Vergleich zu Standardtherapien häufig verlängerte Therapiedauer.

Neuere Studien weisen aber auch darauf hin, dass die CRF stärker mit konventionellen Therapieoptionen als mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren verbunden ist.^{121,122} Die Arbeitsgruppe von Magee et al. berichtete in ihrer Metaanalyse, dass im Vergleich mit konventioneller Chemotherapie unter Immuncheckpoint-Blockade (Anti-PD-1, Anti-PD-L1 und Anti-CTLA-4) weniger häufig Fatigue diagnostiziert wird (25,10% vs. 15,83%). Es wurden jedoch keine Studien mit Kombinationstherapie eingeschlossen.¹²² Wir konnten bei 80% der Teilnehmenden unter Kombinationstherapie eine CRF beobachten. Dies könnte einen Hinweis darstellen, dass die angenommene geringere Ausprägung der Fatigue eventuell nicht für Kombinationsgaben gilt. Diese Vermutung gewinnt an Relevanz, wenn man sie zusammen mit dem Wissen um die hohe Inzidenz anderer irAEs bei doppelter Immuncheckpoint-Blockade bewertet. Die Kombinationsgabe ist mit einer deutlich höheren Rate von Nebenwirkungen verbunden. Die Metaanalyse von Abdel-Rahman et al. zeigte zudem, dass sogar die alleinige CTLA-4-Blockade im Vergleich mit Kontrollregimen ein höheres Risiko für Fatigue darstellt.¹²⁰ Das in dieser Studie gemessene Auftreten der CRF unter PD-1 Blockade ähnelt den Daten von Magee et al..¹²² Das bedeutet, dass eine therapiebedürftige Fatigue bei einem von sieben Patientinnen und Patienten auftritt. Diese Erkenntnis legt nahe, dass auch bei einem von sieben Erkrankten ein Ansatzpunkt für weitere Therapien besteht und damit die Lebensqualität und der Krankheitsverlauf verbessert werden kann. Diese Darstellung der Ergebnisse verdeutlicht noch einmal, wie wichtig eine gründliche Erhebung bzw. Intervention ist.

Insgesamt traten bei 29,17% der Teilnehmenden immunvermittelte Nebenwirkungen auf, wobei nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events die Schweregrade 1 bis 3 vertreten waren. In der vorliegenden Studie erhielten fünf Teilnehmende mit Follow-up eine doppelte Checkpoint-Inhibition sowie 19 Patientinnen und Patienten wurden mit PD-1-Inhibitoren behandelt. In der Gruppe der Kombinationsbehandlung, die ausschließlich in der dermatologischen Ambulanz eingesetzt wurde, entwickelten vier Teilnehmende autoimmunvermittelte Nebenwirkungen (80%). In der Checkmate 016 Studie, welche die Kombinationsbehandlung analysierte, konnten bei 93,6% aller Patientinnen und Patienten Treatment-related AEs aller Grade und bei 50% Grad 3 oder 4 AEs beobachtet werden.⁵⁷

In unserer Untersuchung traten irAEs am zweithäufigsten unter Therapie mit Pembrolizumab auf (16,67%). Die Gabe von Nivolumab führte zu 15,38% der Nebenwirkungen. Im Vergleich mit der Literatur zeigt sich jedoch eine deutliche Diskrepanz. In einer Metaanalyse von Wang et al. zeigte sich, dass 66% aller Patientinnen und Patienten unter Monotherapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren mindestens eine Nebenwirkung Grad 1 zeigten.⁵⁵

Es wurde beschrieben, dass sich bei allen Medikamenten die leichten irAEs vor allem an der Haut und Darm manifestierten sowie bei den schweren irAEs vordergründig eine gastrointestinale Beteiligung zeigte.^{13,21} In unserer Untersuchung zeigte sich eine ähnliche Tendenz. Wir konnten am häufigsten eine Autoimmunkolitis bzw. -diarrhoe und am zweithäufigsten die Autoimmundermatitis beobachten. Nur bei einem Patienten bestand eine von den Behandelnden als therapiebedürftig eingeschätzte Fatigue. Auch hier zeigt sich noch einmal die Diskrepanz zwischen der diagnostizieren und mittels LASA gemessenen Fatigue.

Die Unterschiede im Auftreten der irAEs zwischen den klinischen Studien und dem Versorgungsalltag (PD-1-Inhibition 66% vs. 15,79%, Kombinationstherapie 93,6% vs. 80%) könnte darauf hinweisen, dass bezüglich der Fatigue sowie auch für andere irAEs eine stärkere Sensibilisierung stattfinden und Strukturen für die Früherkennung etabliert werden sollten. Diese Maßnahmen sollten nicht nur das behandelnde Personal, sondern auch die Patientinnen und Patienten miteinschließen. Dabei wird Schulungen bezüglich der irAEs sowie der Dokumentation durch die Patientinnen und Patienten eine wichtige Bedeutung beigemessen. Die prospektive Studie aus dem Jahr 2020 von Cheema et al. zeigte, dass standardisierte Baseline-Erhebungen, Schulungen und eigenständiges Monitoring der Symptome in einer Verbesserung der Selbstwirksamkeit resultierten. Dies führte dazu, dass ein Großteil (62%) der irAEs durch die Patientinnen und Patienten selber entdeckt wurden.¹⁸⁵

Bei Beurteilung der Daten muss einschränkend jedoch darauf hingewiesen werden, dass in dem gewählten Beobachtungszeitraum zwar mit hoher Wahrscheinlichkeit die meisten irAEs eintreten, unter PD-1-Inhibitionen jedoch auch eine weiter gefasste Zeitspanne von bis zu sechs Monaten und darüber hinaus beschrieben wurde.¹³ Dies könnte in dieser Studie dazu geführt haben, dass die Nebenwirkungsraten vor allem in der Gruppe mit Nivolumab und Pembrolizumab geringer ausgefallen sind als in der Literatur beschrieben. Folgeuntersuchungen sollten daher einen längeren Beobachtungszeitraum erfassen.

Wir konnten zeigen, dass bei Vorhandensein von therapiebedürftigen irAEs im Vergleich mit Personen ohne irAEs häufiger eine Fatigue vorlag. Etwa 71% der Teilnehmenden mit irAEs zeigten Symptome der Fatigue – im Gegensatz entwickelten der Gruppe ohne irAEs nur 47% eine Fatigue. Dabei stellt sich nun die Frage der Kausalität und Richtung der Beeinflussung bzw. der Koinzidenz. Therapieassoziierte Nebenwirkungen wie z.B. die Autoimmunkolitis oder -hypophysitis können zu einer allgemeinen Schwäche, einer verminderten Nahrungsaufnahme und Bettlägerigkeit führen. Dies sollte bei der Ursachensuche Beachtung finden, da in der Literatur u.a. Zusammenhänge zwischen CRF und Muskelschwund⁸⁸ sowie Erschöpfung infolge verringerter Nahrungszufuhr^{89,90} beschrieben wurden. Da auch die Veränderungen der Hormonachsen als mögliche Ursache diskutiert werden, sollte auch die Therapie mit Kortikosteroiden als Einflussfaktor der CRF berücksichtigt werden. Drei der sieben Patientinnen und Patienten mit irAEs erhielten Cortisol als leitliniengerechte Therapie.

Als mögliche Ursache der irAEs wird auch eine überschießende Inflammation diskutiert und erhöhte Entzündungsparameter wie CRP und IL-6 könnten prognostische Marker darstellen.¹⁸⁶ Diese Befunde könnten darauf hinweisen, dass es gleichzeitig zu organspezifischen und systemischen Nebenwirkung in Form der Fatigue kommt,⁸⁶ welche auch mit Entzündungsprozessen assoziiert sein könnten (s.o.). In der multifaktoriellen Genese der Fatigue unter ICI ist dieser mögliche Zusammenhang mit den irAEs jedoch nur limitiert anwendbar, da für die organspezifischen irAEs hauptsächlich andere Ursachen beschrieben wurden.²⁹

Die Ergebnisse dieser Studie weisen dennoch auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Fatigue bei irAEs hin. Die Erhebung der Fatigue sollte bei Auftreten von irAEs besondere Beachtung finden und das Angebot von Therapiemöglichkeiten sollte in die akute und längerfristige Behandlung der irAEs integriert werden. In leichten Fällen von irAEs könnte dies bereits nach Feststellung der Nebenwirkungen und in schweren Fällen nach der erfolgreichen Behandlung der Nebenwirkungen erfolgen.

Die regelmäßige Erfassung der Symptome mittel MIDOS² kann aufgrund des kurzen Zeitaufwandes die klinische Einschätzung der Behandelnden ergänzen¹⁵⁶ und Veränderungen dokumentieren. Die vordergründigen Problemfelder im MIDOS waren neben Schwäche und Müdigkeit auch Schmerzen. Ihre Intensität hat im Zeitverlauf zugenommen, wenn auch nicht statistisch signifikant. Die Gesamtbelastung der Patientinnen und Patienten, welche sich aus der Summe der Symptomintensitäten berechnet, ist am zweiten Messzeitpunkt signifikant höher. Als Ursache der erhöhten Symptombelastungen kann neben den möglichen körperlichen Veränderungen durch den Tumor und die Therapie, auch die durch die Fatigue veränderte Wahrnehmung und Bewertung von Symptomen wie u.a. Schmerzen, Nausea und Dyspnoe eine Rolle spielen.¹⁵⁷ Die hier beobachtbare Erhöhung der Fatigue und die zeitgleiche Zunahme der körperlichen Beschwerden könnte ein Hinweis auf diesen Zusammenhang darstellen. Die systematische Erhebung und Behandlung der Fatigue könnten somit auch zu Verbesserung der allgemeinen Symptomlast beitragen. Es sollte jedoch auch bei der Auswertung der Symptombelastung die mögliche, noch nicht erkannte Progression als beeinflussender Faktor berücksichtigt werden.

Die Lebensqualitätsparameter zeigten in den ersten Wochen nach Therapiebeginn keine statistisch signifikanten Veränderungen, keine wesentlichen Verschlechterungen sowie keine Verbesserungen. In dieser Pilotstudie konnten jedoch erste Tendenzen beobachtet werden, die auf eine Verminderung der Lebensqualität hindeuten. Wir beobachteten eine Abnahme der globalen Lebensqualität und der kognitiven Funktion sowie eine Zunahme von Schlafbeschwerden, Appetitverlust und Dyspnoe. Es gibt erste Hinweise darauf, dass die Lebensqualität unter Checkpoint-Inhibition signifikant weniger und langsamer abnimmt als in der

Gruppe der Standardtherapie.^{59,152,154} Um den langsameren Verlauf erfassen zu können, sollten in folgenden Studien die Lebensqualitätsparameter über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Die Notwendigkeit begründet sich aus der Relevanz des Parameters als unabhängiger, signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben.¹⁵¹ Montazeri et al. haben beschrieben, dass dabei die globale Lebensqualität, Appetitverlust, Schmerzen und Fatigue, die Parameter, welche auch in dieser Erhebung eine Verschlechterung zeigten, allein betrachtet oder in Kombination die wichtigsten Indikatoren darstellen.¹⁵¹

Die Veränderungen der Werte im EORTC QLQ-C30 um mehr als 10 Punkte kann nach Snyder et al. eine Veränderung der Patientenbedürfnisse darstellen und die entsprechenden Problembereiche sollten von den Betreuenden genauer evaluiert werden.¹⁷⁸ In der untersuchten Kohorte zeigte sich, dass es bei 37,5% der Patientinnen und Patienten ein Abfall des globalen Gesundheitszustandes/Lebensqualität sowie der sozialen Funktionalität stattgefunden hat. Bei 33,33% bzw. 29,17% der Teilnehmenden waren relevante Anstiege in Bezug auf Fatigue bzw. Schmerzen zu beobachten. Auch wenn die Lebensqualität im Vergleich insgesamt langsamer abnimmt, sollten die individuellen Veränderungen der globalen Lebensqualität sowie von Fatigue und Schmerzen aufgrund des oben erwähnten Einflusses auf das Überleben und das persönliche Befinden dennoch Berücksichtigung finden.

Die Arbeitsgruppe von Lis et al. beschrieben einen negativen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und Fatigue,¹⁵⁵ welche in der untersuchten Studienpopulation reproduziert werden konnte: Je stärker die Fatigue ausgeprägt ist, umso niedriger ist die Lebensqualität. Trotz der beobachteten Zunahme der Fatigue unter Therapie mit ICI, blieb die Lebensqualität in den ersten drei Monaten unter der Therapie mit ICI stabil. Das Ausbleiben des beschriebenen Zusammenhangs könnte auf den nur gering signifikanten Anstieg der Fatigue zurückzuführen sein, wobei eine Analyse von Schadendorf et al. auf die Stabilität der Lebensqualität bei Auftreten von irAEs hingewiesen hatte.⁵⁹ Diese Unabhängigkeit der zwei Parameter konnte auch durch unsere Analysen bestätigt werden. Die Lebensqualität nahm bei Auftreten von irAEs nicht statistisch signifikant ab.

Für weitergehende Analyse wäre es von Interesse, wieso die CRF in anderen Kontexten einen Einfluss auf die Lebensqualität hat, im Rahmen der ICI Gabe jedoch nicht. Dabei sollten nicht nur die multiplen Einflussfaktoren der Lebensqualität,^{148,149} sondern auch die Indikationen und Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit Immuncheckpoint-Inhibitoren genauer beleuchtet werden.

Die oben beschriebene Korrelation zwischen Fatigue und der globalen Lebensqualität konnte in der multivariaten linearen Regression mit Einschluss der Werte des LASA, PHQ-9 und DT nicht bestätigt werden. Es stellte sich jedoch Distress als signifikanter Prädiktor dar. Ownby et al. hatten den Zusammenhang von Distress und geminderter Lebensqualität beschrieben.¹³⁵ Diese Erkenntnis weist darauf hin, dass das Distress-Thermometer bei

Krebspatientinnen und -patienten neben der Erfassung des allgemeinen psychischen Befindens auch für eine schnelle Bewertung der allgemeinen Lebensqualität herangezogen werden kann. Wir beobachteten, dass die physical function, eine Subskala des EORTC QLQ-C30, bei steigender Fatigue abnimmt. Dies deckt sich nicht nur mit der NCCN-Definition des Symptomkomplexes Fatigue, die einen starken körperlichen Aspekt enthält,^{70,71} sondern auch mit der Beschreibung der CRF als mangelnde Energie für alltägliche Tätigkeiten und Verlust des Elans.⁷³ Fatigue hat zudem einen negativen Einfluss auf die Rollenfunktion, was ebenfalls zum multidimensionalen Symptomkomplex passt, der die übliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigt. Das Distress-Thermometer bildet in der untersuchten Studiengruppe zudem die emotionale Funktion ab. Dies deutet darauf hin, dass der Einsatz des weniger stigmatisierten Begriffs des Distress bzw. des Distress-Thermometers¹³³ ohne spezifisches Fragen nach dem psychischen Befinden einen ersten Eindruck über einen weiteren Aspekt der Lebensqualität geben kann. Die einfache Handhabbarkeit, die hohe Akzeptanz¹³⁸ und der gleichzeitig gute Informationsgewinn des unidimensionalen DT legt die regelmäßige Erhebung und Auswertung nahe.

Der in dieser Untersuchung gefundene Zusammenhang zwischen dem Auftreten von irAEs und Tumor-assoziierte Fatigue gibt wichtige Hinweise auf die multifaktorielle Beeinflussung des Symptomkomplexes Fatigue unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Es konnten keine signifikanten Veränderungen der Lebensqualität trotz Zunahme CRF innerhalb der ersten drei Monate beobachtet werden. Dennoch konnten Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und den Parametern Fatigue, Distress und Depressionen gezeigt werden, die auf die Komplexität der beeinflussenden Faktoren der Lebensqualität von Krebspatientinnen und -patienten hinweisen. Diese wechselseitigen Beeinflussungen sowie die gute Umsetzbarkeit und Aussagekraft der Screening-Tools LASA, Distress-Thermometer und PHQ-9 legen den standardisierten und repetitiven Einsatz nahe. Die geringen Fallzahlen sowie die kurze Erhebungszeit sollten als limitierender Faktor berücksichtigt werden. Im nächsten Schritt sollte nun eine Reevaluation und Objektivierung der Ergebnisse in größeren, homogeneren Folgekohorten erfolgen.

5 Literaturverzeichnis

1. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* 2019;12:92.
2. Wu Y, Chen W, Xu ZP, Gu W. PD-L1 Distribution and Perspective for Cancer Immunotherapy-Blockade, Knockdown, or Inhibition. *Front Immunol* 2019;10:2022.
3. Decker WK, Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20:271-81.
4. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180-3.
5. Ehrlich P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung 1908.
6. Burnet M. Cancer: a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications. *Br Med J* 1957;1:841-7.
7. Boon T, Cerottini JC, Van den Eynde B, van der Bruggen P, Van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1994;12:337-65.
8. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991-8.
9. Mullard A. New checkpoint inhibitors ride the immunotherapy tsunami. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:489-92.
10. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci* 2012;125:5591-6.
11. Murphy K, Weaver, C. *Janeway Immunologie*. Mit Beiträgen von Mowat A, Berg L und Chaplin D; aus dem Englischen übersetzt von Seidler L. Berlin: Springer Spektrum; 2018. p. 932-933.
12. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1-10.
13. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, Shabafrouz K, Ribi C, Cairoli A, Guex-Crosier Y, Kuntzer T, Michielin O, Peters S, Coukos G, Spertini F, Thompson JA, Obeid M. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:563-80.
14. Murphy K, Weaver, C. *Janeway Immunologie*. Mit Beiträgen von Mowat A, Berg L und Chaplin D; aus dem Englischen übersetzt von Seidler L. Berlin: Springer Spektrum; 2018. p. 945-947.
15. Murphy K, Weaver, C. *Janeway Immunologie*. Mit Beiträgen von Mowat A, Berg L und Chaplin D; aus dem Englischen übersetzt von Seidler L. Berlin: Springer Spektrum; 2018. p. 365-366.
16. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995;3:541-7.
17. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, Thompson CB, Griesser H, Mak TW. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4-4. *Science* 1995;270:985-8.
18. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol* 2018;8:86.
19. Murphy K, Weaver, C. *Janeway Immunologie*. Mit Beiträgen von Mowat A, Berg L und Chaplin D; aus dem Englischen übersetzt von Seidler L. Berlin: Springer Spektrum; 2018. p. 487.
20. Motz GT, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression. *Immunity* 2013;39:61-73.
21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebba C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urban

- WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
22. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Jr., Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
 23. Drugs.com [Internet]. Yervoy Approval History from Drugs.com; c2000-2020 [Zugriff am 10.12.2019]. Verfügbar unter: <https://www.drugs.com/history/yervoy.html>.
 24. European Medicines Agency [Internet]. EMA/852557/2018, EMEA/H/C/002213: Yervoy (ipilimumab) - An overview of Yervoy and why it is authorised in the EU [Zugriff am 10.12.2019]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/yervoy-epar-medicine-overview_en.pdf.
 25. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480:480-9.
 26. National Cancer Institute - Cancer Therapy Evaluation Program [Internet]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Zugriff am 22.03.2020]. Verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
 27. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
 28. Stucci S, Palmirotta R, Passarelli A, Silvestris E, Argentiero A, Lanotte L, Acquafredda S, Todisco A, Silvestris F. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. *Oncol Lett* 2017;14:5671-80.
 29. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
 30. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11:141-51.
 31. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, Taverna G, Cosottini M, Lupi I. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol* 2016;186:3225-35.
 32. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014;6:230ra45.
 33. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28:583-89.
 34. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchock BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralknik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA, Jr., Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55.
 35. Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer* 2017;123:2143-53.

36. Callahan MK, Yang A, Tandon S, Xu Y, Subudhi SK, Roman RA, Heine AI, Pogoriler E, Kuk D, Panageas K, Yuan JD, Allison JP, Wolchok JD. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:2505-05.
37. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, Kirkwood JM. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2015;3:39.
38. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188-95.
39. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, Kochanek M, Boll B, von Bergwelt-Baildon MS. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018;6:56.
40. Rotz SJ, Leino D, Szabo S, Mangino JL, Turpin BK, Pressey JG. Severe cytokine release syndrome in a patient receiving PD-1-directed therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64.
41. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Schadendorf D, de Pril V, Heller K, Chen TT, Ibrahim R, Hoos A, O'Day SJ. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun* 2010;10:9.
42. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, Boselli L, Routier E, Cassard L, Collins M, Vaysse T, Marthey L, Eggermont A, Asvatourian V, Lanoy E, Mateus C, Robert C, Carbonnel F. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:1368-79.
43. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, No D, Gobourne A, Littmann E, Huttenhower C, Pamer EG, Wolchok JD. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016;7:10391.
44. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, Guminski A, Puzanov I, Lawrence DP, Buchbinder EI, Mudigonda T, Spencer K, Bender C, Lee J, Kaufman HL, Menzies AM, Hassel JC, Mehnert JM, Sosman JA, Long GV, Clark JI. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol* 2016;2:234-40.
45. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, McQuade JL, Shoushtari AN, Tsai KK, Eroglu Z, Klein O, Hassel JC, Sosman JA, Guminski A, Sullivan RJ, Ribas A, Carlino MS, Davies MA, Sandhu SK, Long GV. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:368-76.
46. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, Azimi R, Rizvi H, Riess JW, Hellmann MD, Awad MM. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol* 2018;36:1905-12.
47. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018;168:121-30.
48. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Aren Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
49. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Jr., Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for

- previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
50. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
 51. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, Zhou GQ, Li WF, Mao YP, Hsu C, Liu Q, Lin AH, Tang LL, Sun Y, Ma J. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2018;363:k4226.
 52. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
 53. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbe C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciuc S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-55.
 54. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889-94.
 55. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, Shen C, Duma N, Vera Aguilera J, Chintakuntlawar A, Price KA, Molina JR, Pagliaro LC, Halfdanarson TR, Grothey A, Markovic SN, Nowakowski GS, Ansell SM, Wang ML. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5:1008-19.
 56. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbe C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
 57. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, Voss MH, Sharma P, Pal SK, Razak ARA, Kollmannsberger C, Heng DYC, Spratlin J, McHenry MB, Amin A. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3851-58.
 58. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, Ott PA, Rollin LM, Horak C, Gagnier P, Wolchok JD, Hodi FS. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-17.
 59. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao C, Wagstaff J, Callahan MK, Postow MA, Smylie M, Ferrucci PF, Dummer R, Hill A, Taylor F, Sabater J, Walker D, Kotapati S, Abernethy A, Long GV. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 2017;82:80-91.
 60. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv264-iv66.
 61. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, Budde LE, Costa L, Davies M, Dunnington D, Ernstoff MS, Frigault M, Hoffner B, Hoimes CJ,

- Lacouture M, Locke F, Lunning M, Mohindra NA, Naidoo J, Olszanski AJ, Oluwole O, Patel SP, Reddy S, Ryder M, Santomasso B, Shofer S, Sosman JA, Wahidi M, Wang Y, Johnson-Chilla A, Scavone JL. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:255-89.
62. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.
 63. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-Induced Colitis Treated by Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:e80-e81.
 64. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljar M, Griph H, Kinhult S, Carneiro A, Marsal J. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66:581-92.
 65. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785-92.
 66. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, Carvajal RD, Dickson MA, D'Angelo SP, Woo KM, Panageas KS, Wolchok JD, Chapman PB. 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. *J Clin Oncol* 2015;33:3193-8.
 67. Carr D, Goudas L, Lawrence D, Pirl W, Lau J, DeVine D, Kupelnick B, Miller K. Management of cancer symptoms: pain, depression, and fatigue. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2002:1-5.
 68. Landmark-Hoyvik H, Reinertsen KV, Loge JH, Kristensen VN, Dumeaux V, Fossa SD, Borresen-Dale AL, Edvardsen H. The genetics and epigenetics of fatigue. *Pm r* 2010;2:456-65.
 69. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013;80:409-16.
 70. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, Cleeland C, Dotan E, Eisenberger MA, Escalante CP, Jacobsen PB, Jankowski C, LeBlanc T, Ligibel JA, Loggers ET, Mandrell B, Murphy BA, Palesh O, Pirl WF, Plaxe SC, Riba MB, Rugo HS, Salvador C, Wagner LI, Wagner-Johnston ND, Zachariah FJ, Bergman MA, Smith C. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:1012-39.
 71. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [Internet]. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.0 – August [Zugriff am 18.10.19]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.0_Langversion.pdf.
 72. Glaus A, Crow R, Hammond S. [Fatigue in healthy and cancer patients. 1. A qualitative study on conceptual analysis]. *Pflege* 1999;12:11-9.
 73. Davis MP, Walsh D. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol* 2010;8:164-74.
 74. Saligan LN, Kim HS. A systematic review of the association between immunogenomic markers and cancer-related fatigue. *Brain Behav Immun* 2012;26:830-48.
 75. Passik SD, Kirsh KL, Donaghy K, Holtsclaw E, Theobald D, Cella D, Breitbart W. Patient-related barriers to fatigue communication: initial validation of the fatigue management barriers questionnaire. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:481-93.
 76. Mucke M, Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: executive

- summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:23-7.
77. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003;98:1786-801.
 78. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:209-19.
 79. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:597-609.
 80. Butt Z, Rosenbloom SK, Abernethy AP, Beaumont JL, Paul D, Hampton D, Jacobsen PB, Syrjala KL, Von Roenn JH, Cella D. Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:448-55.
 81. Hinds PS, Quargnenti A, Bush AJ, Pratt C, Fairclough D, Rissmiller G, Betcher D, Gilchrist GS. An evaluation of the impact of a self-care coping intervention on psychological and clinical outcomes in adolescents with newly diagnosed cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2000;4:6-17; discussion 18-9.
 82. Patrick DL, Ferketich SL, Frame PS, Harris JJ, Hendricks CB, Levin B, Link MP, Lustig C, McLaughlin J, Ried LD, Turrisi AT, 3rd, Unutzer J, Vernon SW. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue, July 15-17, 2002. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1110-7.
 83. Olson K. A new way of thinking about fatigue: a reconceptualization. *Oncol Nurs Forum* 2007;34:93-9.
 84. Olson K, Krawchuk A, Quddusi T. Fatigue in individuals with advanced cancer in active treatment and palliative settings. *Cancer Nurs* 2007;30:E1-10.
 85. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:971-82.
 86. Bower JE. Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav Immun* 2007;21:863-71.
 87. Schubert C, Hong S, Natarajan L, Mills PJ, Dimsdale JE. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav Immun* 2007;21:413-27.
 88. al-Majid S, McCarthy DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs* 2001;2:186-97.
 89. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002;10:389-98.
 90. Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A, Stijnen T, Wilson JH. Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:321-8.
 91. Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, Fischer P, Farr L. Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18:105-14.
 92. Rich TA. Symptom clusters in cancer patients and their relation to EGFR ligand modulation of the circadian axis. *J Support Oncol* 2007;5:167-74; discussion 76-7.
 93. Lundstrom S, Furst CJ. Symptoms in advanced cancer: relationship to endogenous cortisol levels. *Palliat Med* 2003;17:503-8.
 94. Fan HG, Houede-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, Tannock IF. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005;23:8025-32.
 95. Schwartz AH. Validity of cancer-related fatigue instruments. *Pharmacotherapy* 2002;22:1433-41.

96. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, Engstrom MC. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634-46.
97. Holley SK. Evaluating patient distress from cancer-related fatigue: an instrument development study. *Oncol Nurs Forum* 2000;27:1425-31.
98. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol* 2009;20:17-25.
99. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001;19:3385-91.
100. Brown LF, Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics* 2009;50:440-7.
101. Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue: how to assess and how to treat the symptom. A commentary. *Tumori* 2001;87:147-51.
102. Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Riffer JU, Weis J. Tumor-assoziierte Fatigue: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International* 2014;2:-11-12.
103. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32:1840-50.
104. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007;12 Suppl 1:52-67.
105. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 2008;134:700-41.
106. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007;26:660-7.
107. Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J, Mackereth P, Ryder DW, Filshie J, Ream E, Richardson A. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012;30:4470-6.
108. Larkey LK, Roe DJ, Weihs KL, Jahnke R, Lopez AM, Rogers CE, Oh B, Guillen-Rodriguez J. Randomized controlled trial of Qigong/Tai Chi Easy on cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Ann Behav Med* 2015;49:165-76.
109. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:Cd006145.
110. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, Nilsson Balfe L, Knols RH, Verra ML, Taeymans J. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52:651-58.
111. Gong S, Sheng P, Jin H, He H, Qi E, Chen W, Dong Y, Hou L. Effect of methylphenidate in patients with cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e84391.
112. Thiem A, Rolke R, Radbruch L. [Glucocorticoids and androgens for treatment of tiredness and weakness in palliative care patients : a systematic review]. *Schmerz* 2012;26:550-67.
113. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:Cd006704.
114. Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, Ream E. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther* 2013;12:276-90.

115. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linnquist B, Sloan JA, Nichols CR, McGinn TW, Stella PJ, Seeger GR, Sood A, Loprinzi CL. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1230-8.
116. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003;14:511-9.
117. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis. *Cancer* 2004;101:1720-32.
118. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd003407.
119. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015;26:2375-91.
120. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schmidt J, Petrausch U, Giryas A, Mehrabi A, Schob O, Mannhart M, Zidan A, Oweira H. Treatment-associated Fatigue in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors; a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28:e127-38.
121. Santoni M, Conti A, Buti S, Bersanelli M, Foghini L, Piva F, Giulietti M, Lusuardi L, Battelli N. Risk of fatigue in cancer patients treated with anti programmed cell death-1/anti programmed cell death ligand-1 agents: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy* 2018;10:1303-13.
122. Magee DE, Hird AE, Klaassen Z, Sridhar SS, Nam RK, Wallis CJD, Kulkarni GS. Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2020;31:50-60.
123. Weber JS, Tang H, Hippeli L, Qian M, Wind-Rotolo M, Larkin JMG, Wolchok JD, Sznol M, Robert C, Woods DM, Laino AS, Hodi FS. Serum IL-6 and CRP as prognostic factors in melanoma patients receiving single agent and combination checkpoint inhibition. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:100-00.
124. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbe C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhorre R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-56.
125. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL, Jr., Lawrence DP, Logan TF, Schuchter LM, Nair S, Fecher L, Buchbinder EI, Berghorn E, Ruisi M, Kong G, Jiang J, Horak C, Hodi FS. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:943-55.
126. Cortellini A, Vitale MG, De Galitiis F, Di Pietro FR, Berardi R, Torniai M, De Tursi M, Grassadonia A, Di Marino P, Santini D, Zeppola T, Anesi C, Gelibter A, Occhipinti MA, Botticelli A, Marchetti P, Rastelli F, Pergolesi F, Tudini M, Silva RR, Mallardo D, Vanella V, Ficorella C, Porzio G, Ascierto PA. Early fatigue in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: an insight from clinical practice. *J Transl Med* 2019;17:376.
127. Weis J, Boehncke A. [Psychological comorbidity in patients with cancer]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2011;54:46-51.
128. Holland JC. History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. *Psychosom Med* 2002;64:206-21.
129. Harter M, Reuter K, Schretzmann B, Hasenburger A, Aschenbrenner A, Weis J. [Comorbid psychiatric disorders in cancer patients in acute inpatient treatment and medical rehabilitation]. *Rehabilitation (Stuttg)* 2000;39:317-23.

130. McCormick TR, Conley BJ. Patients' perspectives on dying and on the care of dying patients. *West J Med* 1995;163:236-43.
131. Harter M, Reuter K, Aschenbrenner A, Schretzmann B, Marschner N, Hasenburg A, Weis J. Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer* 2001;37:1385-93.
132. Maguire P. Improving the recognition of concerns and affective disorders in cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 4:177-81.
133. Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Compas B, Dudley MM, Fleishman S, Fulcher CD, Greenberg DB, Greiner CB, Handzo GF, Hoofring L, Jacobsen PB, Knight SJ, Learson K, Levy MH, Loscalzo MJ, Manne S, McAllister-Black R, Riba MB, Roper K, Valentine AD, Wagner LI, Zevon MA. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:448-85.
134. Weis JS, A.; Blettner, G.; Determann, M.; Reinert, E.; Ruffer, J.U.; Werner, A.; Weyland, P. *Psychoonkologie. Onkologie* 13, p.185–194 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00761-006-1165-9>.
135. Ownby KK. Use of the Distress Thermometer in Clinical Practice. *J Adv Pract Oncol* 2019;10:175-79.
136. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10:19-28.
137. Riba MB, Donovan KA, Andersen B, Braun I, Breitbart WS, Brewer BW, Buchmann LO, Clark MM, Collins M, Corbett C, Fleishman S, Garcia S, Greenberg DB, Handzo RGF, Hoofring L, Huang CH, Lally R, Martin S, McGuffey L, Mitchell W, Morrison LJ, Pailler M, Palesh O, Parnes F, Pazar JP, Ralston L, Salman J, Shannon-Dudley MM, Valentine AD, McMillian NR, Darlow SD. Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:1229-49.
138. Mitchell AJ, Kaar S, Coggan C, Herdman J. Acceptability of common screening methods used to detect distress and related mood disorders-preferences of cancer specialists and non-specialists. *Psychooncology* 2008;17:226-36.
139. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA Cancer J Clin* 2008;58:214-30.
140. Institute of Medicine Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community S. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Adler NE & Page AEK, eds. *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs*. Washington (DC): National Academies Press (US), National Academy of Sciences; 2008.
141. Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES, Holmes MD, Kawachi I. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:1105-11.
142. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017 [Zugriff am 15.03.2020]. DOI: 10.6101/AZQ/000366. www.depression.versorgungsleitlinien.de.
143. Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U. [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006;56:462-79.
144. NIH State-of-the-Science Statement on symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-29.
145. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007;12 Suppl 1:22-34.
146. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported outcomes in cancer: a review of recent research and policy initiatives. *CA Cancer J Clin* 2007;57:278-300.
147. World Health Organization [Internet] WHOQOL Measuring Quality of Life - World Health Organization - Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse

- 1997 [Zugriff am 24. Oktober 2019]. Verfügbar unter:
https://www.who.int/mental_health/media/68.pdf.
148. Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MA, Ringash J, Martinelli F, Ediebah DE, Maringwa J, Reeve BB, Greimel E, King MT, Bjordal K, Flechtner HH, Schmucker-Von Koch J, Taphoorn MJ, Weis J, Wildiers H, Velikova G, Bottomley A. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer* 2015;51:2808-19.
 149. West C, Paul SM, Dunn L, Dhruva A, Merriman J, Miaskowski C. Gender Differences in Predictors of Quality of Life at the Initiation of Radiation Therapy. *Oncol Nurs Forum* 2015;42:507-16.
 150. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
 151. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:102.
 152. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, Savage KJ, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani HB, Waxman IM, Abernethy AP. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol* 2016;27:1940-6.
 153. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Colevas AD, Fayette J, Licitra L, Kasper S, Even C, Vokes EE, Worden F, Saba NF, Kiyota N, Haddad R, Tahara M, Grunwald V, Shaw JW, Monga M, Lynch M, Taylor F, DeRosa M, Morrissey L, Cocks K, Gillison ML, Guigay J. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1104-15.
 154. Nishijima TF, Shachar SS, Muss HB, Tamura K. Patient-Reported Outcomes with PD-1/PD-L1 Inhibitors for Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist* 2019;24:e565-e73.
 155. Lis CG, Rodeghier M, Grutsch JF, Gupta D. Distribution and determinants of patient satisfaction in oncology with a focus on health related quality of life. *BMC Health Serv Res* 2009;9:190.
 156. Stiel S, Matthes ME, Bertram L, Ostgathe C, Elsner F, Radbruch L. [Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care : the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)]. *Schmerz* 2010;24:596-604.
 157. Winningham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome: a rehabilitation approach. *Cancer* 2001;92:988-97.
 158. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:40-7.
 159. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14:671-9.
 160. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000;5:353-60.
 161. Manea L, Gilbody S, McMillan D. A diagnostic meta-analysis of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) algorithm scoring method as a screen for depression. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:67-75.

162. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire.* *Jama* 1999;282:1737-44.
163. Lowe B, Kroenke K, Herzog W, Grafe K. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord* 2004;81:61-6.
164. PHQ Screeners [Internet]. Patient Health Questionnaire (PHQ) - Screeners and translations; Pfizer c2002-2020 [Zugriff am 22.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.phqscreeners.com/select-screener>.
165. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13.
166. Lowe B, Grafe K, Zipfel S, Witte S, Loecherer B, Herzog W. Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychother Psychosom* 2004;73:386-90.
167. Lowe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 2004;78:131-40.
168. Martin A, Rief W, Klaiberg A, Braehler E. Validity of the Brief Patient Health Questionnaire Mood Scale (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:71-7.
169. Henkel V, Mergl R, Kohnen R, Allgaier AK, Moller HJ, Hegerl U. Use of brief depression screening tools in primary care: consideration of heterogeneity in performance in different patient groups. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:190-8.
170. Lowe B, Spitzer R, Zipfel S, Herzog W. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). In *Komplettversion und Kurzform, 2. Auflage* [Internet]. Pfizer: Karlsruhe, Germany, 2002 [Zugriff am 22.03.2020]. Verfügbar unter: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Psychosomatische_Klinik/download/PHQ_Manual1.pdf.
171. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 4:S125-33.
172. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 2001;37:1345-51.
173. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Group [Internet]. *Quality of Life of Cancer Patients* [Zugriff am 12.07.2019]. Verfügbar unter: <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>.
174. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
175. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365-376.
176. Snyder CF, Blackford AL, Brahmer JR, Carducci MA, Pili R, Stearns V, Wolff AC, Dy SM, Wu AW. Needs assessments can identify scores on HRQOL questionnaires that represent problems for patients: an illustration with the Supportive Care Needs Survey and the QLQ-C30. *Qual Life Res* 2010;19:837-45.
177. Jansen F, Snyder CF, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. Identifying cutoff scores for the EORTC QLQ-C30 and the head and neck cancer-specific module EORTC QLQ-H&N35 representing unmet supportive care needs in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1493-500.
178. Snyder CF, Blackford AL, Sussman J, Bainbridge D, Howell D, Seow HY, Carducci MA, Wu AW. Identifying changes in scores on the EORTC-QLQ-C30 representing a change in patients' supportive care needs. *Qual Life Res* 2015;24:1207-16.

179. Rose M, Bjorner JB, Fischer F, Anatchkova M, Gandek B, Klapp BF, Ware JE. Computerized adaptive testing--ready for ambulatory monitoring? *Psychosom Med* 2012;74:338-48.
180. Jean-Pierre P, Figueroa-Moseley CD, Kohli S, Fiscella K, Palesh OG, Morrow GR. Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. *Oncologist* 2007;12 Suppl 1:11-21.
181. Lehto US, Ojanen M, Kellokumpu-Lehtinen P. Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16:805-16.
182. Universität zu Köln [Internet]. Regressionsanalysen [Zugriff am 16.03.2020]. Verfügbar unter: <http://www.uni-koeln.de/~a0032/statistik/regression.pdf>.
183. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004:40-50.
184. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18:743-53.
185. Cheema PK, Nematollahi M, Berco F, Papadakos J, Kaushik D, Matthews P, Iafolla M, Perdrizet K, Balcewicz M, Raskin W, Reingold S, Husain J, Kuruvilla P, Conter HJ. Impact of an immuno-oncology (IO) education/monitoring program on patient's self-efficacy and adverse event reporting from immune checkpoint inhibitors (ICIs). *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:2032-32.
186. Anderson R, Theron AJ, Rapoport BL. Immunopathogenesis of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events: Roles of the Intestinal Microbiome and Th17 Cells. *Front Immunol* 2019;10:2254.

6 Appendix

6.1 Appendix I Distress-Thermometer

Bitte kreisen Sie am Thermometer rechts die Zahl (0-10) ein, die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in DER LETZTEN WOCHE einschließlich HEUTE gefühlt haben.



Nach Riba et al., Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:1229-49.

6.2 Appendix II MIDOS²

M1. Bitte kreuzen Sie an, wie stark HEUTE Ihre Beschwerden sind.

- | | | | | |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Schmerz | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Übelkeit | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Erbrechen | <input type="checkbox"/> kein | <input type="checkbox"/> leichtes | <input type="checkbox"/> mittleres | <input type="checkbox"/> starkes |
| Luftnot | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Verstopfung | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Schwäche | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Appetitmangel | <input type="checkbox"/> kein | <input type="checkbox"/> leichter | <input type="checkbox"/> mittlerer | <input type="checkbox"/> starker |
| Müdigkeit | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Depressivität | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Angst | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Andere: | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |
| Andere: | <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> leichte | <input type="checkbox"/> mittlere | <input type="checkbox"/> starke |

M2. Bitte kreuzen Sie an, wie Sie sich HEUTE insgesamt fühlen:

- Befinden** sehr schlecht schlecht mittel gut sehr gut

M3. Bemerkungen:

M4. Selbsterfassung **nicht möglich** wegen:

- Sprachproblemen Schwäche kognitive Störungen Patient lehnt ab keine Zeit

Nach Stiel et al., Validerung der neuen Fassung des Minimalen Dokumentationssystems (MIDOS2) für Patienten in der Palliativmedizin. Schmerz 24 (2010) 596-604

6.3 Appendix III PHQ-9

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der LETZTEN ZWEI WOCHEN durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit oder Gefühl keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nach Löwe et al., Deutsche Version PHQ-9 Medizinische Universität Heidelberg, 2002. Englische Originalversion PHQ-9 Spitzer et al., 1999.

6.4 Appendix IV Linear Analogue Self-Assessment (LASA)

Wie würden Sie Ihre Müdigkeit/Erschöpfung auf der untenstehenden Skala, bezogen auf die LETZTEN TAGE, einstufen? Bitte kreisen Sie die entsprechende Zahl ein.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine										Stärkste
Müdigkeit										Müdigkeit

Nach: Berger et al., National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:1012-39.

6.5 Appendix V Fatigue-Kriterien

Bitte kreuzen Sie die nachstehenden Beschwerden jeweils mit Ja oder Nein an, wenn sie TÄGLICH bzw. FAST TÄGLICH während einer ZWEI-WOCHEN PERIODE im vergangenen Monat auftraten.

	Ja	Nein
Deutliche Müdigkeit, Energieverlust oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis mit Beeinträchtigung des Lebens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gefühl der allgemeinen Schwäche oder Gliederschwere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konzentrationsstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Störungen des Kurzzeitgedächtnisses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erleben des Schlafes als wenig erholsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gefühl, sich zu jeder Aktivität zu zwingen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nach körperlichen Anstrengungen mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (z.B. Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nach Cella et al., The American Fatigue Coalition Journal of Clinical Oncology 2001;19(14):3385-3391.

6.6 Appendix VI EORTC QLQ-C30

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Während der letzten Woche:				
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Waren Sie kurzatmig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hatten Sie Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Mussten Sie sich ausruhen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Fühlten Sie sich schwach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. War Ihnen übel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Haben Sie erbrochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Hatten Sie Verstopfung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hatten Sie Durchfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Waren Sie müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 21. Fühlten Sie sich angespannt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Haben Sie sich Sorgen gemacht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Waren Sie reizbar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bitte kreisen Sie bei den folgenden zwei Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 ein, die am besten auf Sie zutrifft.

Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der LETZTEN WOCHE einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
Sehr schlecht						Ausgezeichnet

Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der LETZTEN WOCHE einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
Sehr schlecht						Ausgezeichnet

Nach Aaronson et al., The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993; 85: 365-376.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hanna Miéville, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Evaluation von immunvermittelten Nebenwirkungen , psychosozialer Probleme, Tumor-assoziiertes Fatigue und der Lebensqualität unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren“ („Evaluation of immune-related adverse events, psychosocial problems, cancer-related fatigue and quality of life during therapy with immune checkpoint Inhibitors“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autorinnen und Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

9 Danksagung

Ich möchte mich bei Frau Prof. Anne Letsch für die Überlassung dieses spannenden und aufschlussreichen Dissertationsthemas bedanken, dessen Umsetzung ohne ihre Organisation und fachliche Expertise sowie ihr Vertrauen in mich und das Projekt nicht möglich gewesen wäre.

Für die Unterstützung und Bereitstellung der erforderlichen Infrastruktur in den drei Kliniken möchte ich mich bei Frau PD Dr. Maria De Santis und Frau Dr. Barbara Erber, Herrn Dr. Felix Kiecker und Herrn Dr. Claas Ulrich sowie Herrn Prof. Dr. Ulrich Keller und Herrn PD Dr. Konrad Klinghammer bedanken. Frau Dr. Barbara Erber und Herrn PD Dr. Konrad Klinghammer, an die ich mich jederzeit für fachliche Rückfragen oder die Akquirierung von Patientinnen und Patienten wenden konnte, danke ich dabei besonders.

Ein großer Dank gilt außerdem den pflegerischen Teams der Ambulanzen „Interdisziplinäre Medikamentöse Tumorthapie“ (CBF), des Hauttumorcentrums Charité (CCM), und der interdisziplinären Uro-Onkologie (CCM), die mir bei der Koordinierung der Termine geholfen und mir im Versorgungsalltag genügend Raum für die Gespräche mit den Patientinnen und Patienten gelassen haben. Bedanken möchte ich mich besonders bei Frau Denise Frenzel-Tannenberger für ihre zugewandte und unermüdliche Unterstützung im Hauttumorzentrum.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Schilling für die ausführliche und geduldige Beratung bei der statistischen Auswertung, welche mir erstmals einen Zugang zur Statistik vermittelt und die finale Realisation der Dissertation möglich gemacht hat.

Ganz besonders möchte ich mich bei allen Patientinnen und Patienten für ihre freiwillige Teilnahme bedanken, die die Grundlage dieser Arbeit bildet.

Nicht zuletzt danke ich meinen engsten Freundinnen und Freunden für unsere produktiven Gespräche und ihre Ermutigungen sowie ihrem Gespür für das richtige Maß an Ablenkung.

Mein abschließender Dank gilt meiner Schwester, meinem Bruder sowie meinen Eltern für ihr unermessliches Vertrauen und ihre Worte, die mich immer wieder motiviert haben weiterzumachen.