

Aus der  
Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Retrospektive Datenanalyse zur Erfassung von  
Therapieerfolg und Nebenwirkungsrate einer  
kombinierten Immuntherapie mit Ipilimumab und  
Nivolumab in gedrehter Dosierung bei  
Melanompatienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Nübel, Charlotte Josepha

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professorin Dr. A. Forschner  
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. M. Krimmel

Tag der Disputation: 28.10.2025

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.3 Therapieoptionen beim Melanom	2
1.3.1 Immuncheckpoint Inhibitoren	5
1.3.2 Wirkungsmechanismus der Immuncheckpoint Inhibitoren	5
1.3.3 Nebenwirkungen der Immuntherapie	7
1.3.4 Behandlung von Nebenwirkungen	9
1.4 Stand der Forschung	10
1.5 Ziel der Arbeit	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Ethikvotum	12
2.2 Datenerhebung	12
2.3 Statistik	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Gesamtkohorte	16
3.1.1 Charakteristika der Patienten	16
3.1.2 Wirksamkeit der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung	20
3.1.3 Gesamtüberleben Gesamtkohorte	24
3.1.4 Progressionsfreies Überleben Gesamtkohorte	34
3.1.5 Therapie-assoziierte Nebenwirkungen der ICI-Behandlung	41
3.2 Patientenkohorte mit Ipilimumab/ Nivolumab als Erstlinientherapie	43
3.2.1 Charakteristika der Patienten mit Erstlinientherapie	43

3.2.2	Wirksamkeit der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung _____	47
3.2.3	Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie _____	48
3.2.4	Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie _____	54
3.2.5	Therapie-assoziierte Nebenwirkungen der Patienten mit Erstlinientherapie _____	63
4	Diskussion _____	66
4.1	Patientenkollektiv _____	66
4.2	Wirksamkeit der ICI mit gedrehter Dosierung _____	67
4.3	Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben _____	68
4.4	Nebenwirkungen _____	69
4.5	Stärken und Schwächen dieser Arbeit _____	70
4.6	Schlussfolgerung der Arbeit _____	71
5	Zusammenfassung _____	73
6	Literaturverzeichnis _____	74
7	Erklärung zum Eigenanteil _____	81
8	Veröffentlichungen _____	82
9	Danksagung _____	83

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung.....	24
Abbildung 2 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach BRAF Mutationsstatus bei Beginn der kombinierten ICI.....	25
Abbildung 3 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach dem LDH-Wert bei Beginn der kombinierten ICI.....	26
Abbildung 4 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach S100-Protein bei Beginn der kombinierten ICI.....	28
Abbildung 5 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Metastasen-Stadium bei Beginn der kombinierten ICI.....	30
Abbildung 6 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Anzahl der erhaltenen ICI-Zyklen .....	32
Abbildung 7 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Erstlinientherapie oder Vortherapie .....	33
Abbildung 8 Progressionsfreies Gesamtüberleben der Gesamtkohorte dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung.....	34
Abbildung 9 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach den BRAF-Mutationsstatus bei Beginn der kombinierten ICI. ....	35
Abbildung 10 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach LDH-Wert bei Beginn der kombinierten ICI.....	36

Abbildung 11 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach S100 Protein bei Beginn der kombinierten ICI. ....	37
Abbildung 12 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Metastasen Status bei Beginn der kombinierten ICI. ....	38
Abbildung 13 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Anzahl der ICI-Zyklen.....	39
Abbildung 14 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Erstlinientherapie oder Vortherapie.....	40
Abbildung 15 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung.....	48
Abbildung 16 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach BRAF-Mutationsstatus bei Beginn der kombinierten ICI.....	49
Abbildung 17 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach LDH-Wert bei Beginn der kombinierten ICI.....	50
Abbildung 18 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach S100-Protein bei Beginn der kombinierten ICI.....	51
Abbildung 19 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Metastasen Stadium bei Beginn der kombinierten ICI.....	52
Abbildung 20 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung nach Anzahl der ICI-Zyklen .....	53
Abbildung 21 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung .....	54

Abbildung 22 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach BRAF-Mutationsstatus bei Beginn der kombinierten ICI.	55
Abbildung 23 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach LDH-Wert bei Beginn der kombinierten ICI. ....	57
Abbildung 24 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach S100-Wert bei Beginn der kombinierten ICI. ....	58
Abbildung 25 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Metastasen Stadium bei Beginn der kombinierten ICI. ...	60
Abbildung 26 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach der Anzahl der ICI-Zyklen.....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientenmerkmale der Gesamtkohorte mit gedrehter Dosierung Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG.....	16
Tabelle 2 Ansprechrate der Gesamtkohorte .....	20
Tabelle 3 Ursachen und Gründe für ICI-Abbruch .....	22
Tabelle 4 Folgetherapie nach Behandlungsabbruch der ICI.....	23
Tabelle 5 Therapie-assoziierte Nebenwirkungen der Gesamtkohorte.....	41
Tabelle 6 Patientenmerkmale der Patienten in Erstlinientherapie mit gedrehter Dosierung Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG .....	44
Tabelle 7 Ansprechrate der Patienten mit Erstlinientherapie.....	47
Tabelle 8 Therapie-assoziierte Nebenwirkungen der Patienten mit Erstlinientherapie .....	63

## Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Antikörper
BRAF	Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf
BSC	Best Supportive Care
CD	Cluster of Differentiation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
CR	Komplettremission (Complete Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	Food and Drug Administration
ICI	Immuncheckpoint Inhibitoren
IT	Immuntherapie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
MEK	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase
MHC	Major Histocompatibility Complex
mg	Milligramm
mm	Millimeter
OS	Gesamtüberleben (overall survival)

RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PD	Tumorprogression (Progressive Disease)
PR	Partielle Remission (Partial Response)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SHA	Sicherheitsabstand
S100	Tumormarker Protein S100
trAE	treatment related Adverse Events (therapie-assoziierte Nebenwirkungen)
TD	Tumordicke
ZNS	Zentrales Nervensystem

# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie**

Das maligne Melanom ist ein sehr aggressiver maligner Hauttumor, der von den Melanin-bildenden Zellen (Melanozyten) der basalen Epidermisschicht ausgeht. Das Melanom manifestiert sich vor allem an der Haut. Es kann dennoch überall dort auftreten, wo es pigment-bildende Zellen gibt. Beispielsweise können auch das Auge oder die Schleimhaut betroffen sein (Sasse et al. 2007).

Durch den rasanten Anstieg an Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten gewinnt das Melanom zunehmend an Bedeutung im Gesundheitswesen (Garibyan and Fisher 2010; Garbe et al. 2011). Seit 1970 hat sich die Inzidenz etwa alle zehn bis zwanzig Jahre verdoppelt (de Vries and Coebergh 2004), (Leiter, Keim, and Garbe 2020). Weltweit erkranken etwa 325.000 Menschen pro Jahr am malignen Melanom (Arnold et al. 2022). In Deutschland – insbesondere in Süddeutschland - hat sich die Inzidenz sowohl bei den Männern als auch Frauen verdreifacht. Dünne Melanome ( $< 1$  mm) treten zunehmend bei jüngeren Menschen auf. Dickere Tumore ( $\geq 1$  mm) werden überwiegend bei Menschen über 60 Jahren und insbesondere bei älteren Männern diagnostiziert (Linos et al. 2009; Morgese et al. 2020). Trotz steigender Inzidenz ist die Mortalität bei Männern und Frauen rückläufig (Lasithiotakis et al. 2006). Das mittlere Alter bei Erstmanifestation beträgt etwa 63,5 Jahre bei den Männern und rund 60 Jahre bei Frauen (Friedrich and Kraywinkel 2018). Trotzdem können auch jüngere Erwachsene von der Diagnose eines malignen Melanoms betroffen sein (Situm et al. 2014; Arnold et al. 2022).

## **1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Das maligne Melanom ist eine multifaktorielle Erkrankung. Dabei spielen Umwelteinflüsse sowie genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Hauptrisikofaktor, ein Melanom zu entwickeln, ist die UV-Exposition (Rastrelli et al. 2014). Das Risiko, ein Melanom zu entwickeln, steigt insbesondere bei einer entsprechenden Patientenvorgeschichte oder bei kutanen Melanomen in der

Familie ersten Grades. Auch eine hohe Anzahl ( $> 100$ ) erworbener Nävi sowie das Vorliegen mehrerer atypischer beziehungsweise dysplastischer Nävi stellen Risikofaktoren dar. Zudem erhöhen Sonnenbrände in der Vorgeschichte und häufiges Sonnenbaden im Solarium das Risiko ein Melanom zu entwickeln (MacKie, Hauschild, and Eggermont 2009). Weitere Risikofaktoren umfassen eine intensive Sonnenexposition in der Kindheit (Weinstock et al. 1989) sowie ein heller Hauttyp und eine rötliche bis blonde Haarfarbe (Agar and Young 2005).

### **1.3 Therapieoptionen beim Melanom**

Die wichtigste Therapie bei einem örtlich begrenzten Melanom in Stadium I und II ist die vollständige chirurgische Entfernung des Melanoms (Hauschild, Rosien, and Lischner 2003). Bei einer Tumordicke von  $\leq 2$  mm wird ein Sicherheitsabstand (SHA) von 1 cm bei der Nachexzision empfohlen, während bei einer Tumordicke von  $> 2$  mm ein Abstand von 2 cm angestrebt wird. Zudem sollte die Exzision bis zur Faszie erfolgen, um eine vollständige Tumorentfernung sicherzustellen. Ist eine vollständige Resektion (R0) nicht möglich oder würde sie zu einem inakzeptablen Verlust der Funktion führen, wurden früher alternative Behandlungsmethoden wie Strahlentherapie, Kryotherapie oder Hyperthermie zur örtlichen Tumorkontrolle eingesetzt (Eigentler et al. 2017). Mit der Einführung der kombinierten Immuntherapie sind diese lokalen Verfahren zunehmend in den Hintergrund getreten.

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) stellt eine diagnostische Methode dar und dient der Feststellung einer möglichen Metastasierung in regionale Lymphknoten. Die SLNB wird üblicherweise bei Tumoren einer Breslow Dicke von  $\geq 1$  mm empfohlen, da diese ein signifikant erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen aufweisen. In ausgewählten Fällen kann die SLNB jedoch auch bei dünneren Primärtumoren mit einer Dicke zwischen  $< 1$  mm indiziert sein. Besonders bei ulzerierten Melanomen, einer erhöhten Mitoserate oder bei einem jüngeren Patientenalter ( $< 40$  Jahre) kann die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als sinnvoll erachtet werden (Leitlinienprogramm Onkologie. 2023)

Beim metastasierten Melanom (Stadium III und IV) ist die Therapie deutlich schwieriger und komplexer. Eine alleinige chirurgische Entfernung des Primärtumors und der Metastase(n) ist primär anzustreben, dennoch ist dies nicht in jedem Fall mehr möglich. Es ist dann eine palliative Versorgung anzustreben (Garbe et al. 2022).

Beim malignen Melanom im Stadium IV mit nicht resektablen Metastasen erfolgt die Therapie primär medikamentös. Zur Anwendung kommen zielgerichtete Therapien mit Signaltransduktionshemmern oder Immuncheckpoint Inhibitoren. Bei Patienten mit nachgewiesenem BRAF (Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf) V600 Mutation kommen BRAF-Inhibitoren (z.B. Encorafenib, Dabrafenib, Vemurafenib) in Kombination mit MEK-Inhibitoren (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase, (z.B. Binimetinib, Trametinib, Cobimetinib) zum Einsatz (Garbe et al. 2022, (Flaherty 2023; Wolchok et al. 2017b).

Bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) kommen zum Beispiel Pembrolizumab, Nivolumab oder Ipilimumab in Frage. Nivolumab und Ipilimumab sind auch als Kombination zugelassen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, allerdings ist die Kombination oft mit einer höheren Toxizität verbunden.

Checkpoint-Inhibitoren kommen auch adjuvant zum Einsatz, um nach einer chirurgischen Tumorresektion das Risiko eines Rezidivs oder einer Fernmetastasierung zu senken (Long et al. 2022). Im Stadium IIB/ IIC des malignen Melanoms kommen Nivolumab oder Pembrolizumab zum Einsatz (Luke et al. 2024). Auch im Stadium III sind Nivolumab oder Pembrolizumab als adjuvante Therapie zugelassen. Für Patienten mit Melanom im Stadium III und BRAF-V600 Mutation stellt die adjuvante Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib eine Therapieoption dar (Long et al. 2017). Nivolumab ist derzeit der einzige PD-1-Inhibitor, der als adjuvante Behandlung für Patienten mit reseziertem Melanom in den Stadien IIB, IIC, III und IV zugelassen ist.

Vor Einführung der neuen Systemtherapien lag die Ein-Jahres-Überlebensrate beim metastasierten Melanom im Stadium IV zwischen 33 % und 62 % (Balch et al. 2009). Das Ansprechen mit Polychemotherapie liegt nur bei ca. 10 % (Johnson and Sosman 2015).

Durch zielgerichtete Therapien mit Signaltransduktionshemmern und der Einführung der Immuntherapie mit Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Antikörper (CTLA-4 AK) und Programmed Cell Death Protein 1 Antikörper (PD-1 AK) konnte die Prognose und das Überleben bedeutsam gebessert werden (Ugurel et al. 2020). Die Entscheidung für eine Therapie sollte im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden. (Garbe et al. 2022).

Die zielgerichtete Therapie mit BRAF-/ MEK-Inhibitoren ist eine orale Tumorthherapie, welche in den Signaltransduktionsweg eingreift und Proteinkinasen blockiert. Eine BRAF-V600E-Mutation liegt in fast 50 % der malignen Melanome vor (Hagen and Trinh 2014; Long et al. 2011)<sup>11</sup>, Davies et al. 2002). BRAF ist ein Protein, welches im MAP (Mitogen-Activated-Protein)-Kinase Signalweg eine Rolle spielt und als Protoonkogen fungiert (Ascierto et al. 2012). Dabei führt eine Mutation in diesem Gen zu einem unkontrollierten Tumorzellwachstum. Ziel von BRAF-Inhibitoren ist die Blockade dieses mutierten Proteins, dadurch wird die Signalkaskade in der Zelle unterbrochen und es kommt zur Apoptose dieser Zelle.

Bei den ICI handelt es sich um monoklonale Antikörper gegen die Zielstrukturen CTLA-4 und PD-1, welche als Infusion verabreicht werden und die Immunantwort durch die Blockade der entsprechenden Rezeptoren verstärkt (Topalian et al. 2012; Robert et al. 2011; Tumei et al. 2014). Die Entdeckung und Entwicklung von monoklonalen Antikörpern haben die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms revolutioniert. In der Checkmate 067-Studie gibt es nach 6,5 Jahren 57 % Überlebende im kombinierten Arm, 43 % im Nivolumab Arm und 25 % im Ipilimumab Arm (Wolchok et al. 2022). Die 10-Jahres-Ergebnisse der CheckMate-067-Studie zeigen auch weiterhin einen nachhaltigen Überlebensvorteil durch die ICI mit Nivolumab und Ipilimumab. In der Gruppe, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurde, beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 43 %. Im Vergleich dazu lag sie unter Nivolumab Monotherapie bei 37 % und unter Ipilimumab Monotherapie lediglich bei 19 %. Besonders eindrücklich ist das Ergebnis hinsichtlich des melanomspezifischen Überlebens für Patienten, die drei Jahre nach Therapiebeginn progressionsfrei waren. Hier lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei 96 % in der Kombinationstherapiegruppe,

bei 97 % unter Nivolumab und bei 88 % unter Ipilimumab. Zudem wurden keine neuen Langzeitnebenwirkungen berichtet. Diese Daten zeigen einen nachhaltigen Überlebensvorteil durch die ICI mit Nivolumab und Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom (Wolchok et al. 2025). Im Folgenden werden die Immuncheckpoint Inhibitoren näher beleuchtet:

### **1.3.1 Immuncheckpoint Inhibitoren**

Die Immuncheckpoint Inhibition ist eine effektive Tumorthherapie, bei der sich Bestandteile des Immunsystems zu Nutze gemacht werden, um die Tumorzellen zu bekämpfen. (Sadeghi Rad et al. 2021). PD-1 und CTLA-4 sind koinhibitorische Rezeptoren, welche auf T-Lymphozyten exprimiert werden und die T-Zell vermittelte Immunantwort regulieren. Durch PD-1 und CTLA-4 Antikörper wird das inhibitorische Signal geblockt. Es kommt zu einer vermehrten T-Lymphozyten-Aktivierung und somit zu einer erhöhten körpereigenen Bekämpfung des Tumors (Mellman, Coukos, and Dranoff 2011).

Ipilimumab ist ein humanisierter Antikörper gegen das Cytotoxic T-Lymphocyte antigen-4 (Peggs et al. 2006). Es wurde im Jahr 2011 zur Systemtherapie des malignen Melanoms bei nicht resezierbaren Metastasen von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (Robert et al. 2011).

Nivolumab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Antigen Programmed death 1 richtet. Nivolumab wurde von der FDA 2014 zugelassen (Weiss, Wolchok, and Sznol 2019). Sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit Ipilimumab konnte Nivolumab gegenüber bisherigen Therapieregimen ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben zeigen (Wolchok et al. 2017a; Larkin et al. 2015; Lebbe et al. 2021).

### **1.3.2 Wirkungsmechanismus der Immuncheckpoint Inhibitoren**

Für die Aktivierung einer effektiven T-Zell-Antwort werden zwei Signale benötigt: Einerseits erfolgt die Antigenerkennung über die Interaktion des T-Zellrezeptors mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) auf einer

antigenpräsentierenden Zelle. Zum anderen erfolgt die kostimulatorische Signalübertragung über CD28 auf der T-Zelle und CD80 auf der antigenpräsentierenden Zelle. Erfolgt diese Koaktivierung kommt es zu einer verstärkten Aktivierung der T-Lymphozyten und damit zur Stimulation der Immunantwort gegen Tumorzellen.

CTLA-4 ist ein inhibitorisches Oberflächenmolekül, das ebenfalls auf T-Zellen exprimiert wird und die Aktivierung moduliert. CTLA-4 konkurriert mit CD28 um die Bindung an CD80 und wirkt dadurch hemmend auf die T-Zell-Aktivierung.

Normalerweise wird CTLA-4 etwa 24 bis 48 Stunden nach der T-Zell-Aktivierung hochreguliert, um die natürliche T-Zell Antwort auf Antigene wieder herunterzufahren und um eine überschießende Immunantwort und Autoimmunitätszündungen zu vermeiden. Der Einsatz von CTLA-4-Antikörpern wie Ipilimumab blockiert dieses inhibitorische Signal, sodass die T-Zell-Aktivierung aufrechterhalten bleibt und die Immunantwort gegen Tumorzellen verstärkt wird (Mellman, Coukos, and Dranoff 2011).

Während CTLA-4 bereits zu Beginn der T-Zell-Aktivierung eine Rolle spielt, ist PD-1 erst ein später regulierter inhibitorischer Rezeptor. PD-1 hat ebenfalls einen inhibitorischen Effekt. PD-1 wird auf aktivierten T-Zellen exprimiert und bindet an seine Liganden (z. B. PD-L1), die häufig von Tumorzellen exprimiert werden. Diese Interaktion führt zur Abschwächung der T-Zell-Aktivität und ermöglicht es Tumorzellen, der Immunüberwachung zu entkommen. Durch die Blockade von PD-1 mit Antikörpern wie Nivolumab wird diese inhibitorische Achse unterbrochen, was eine erneute Aktivierung und Verstärkung der T-Zell-Antwort gegen den Tumor ermöglicht (Pardoll 2012).

Werden sowohl CTLA-4 als auch PD-1 gleichzeitig durch spezifische Antikörper blockiert (z. B. durch die kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab), resultiert eine deutlich verstärkte und langanhaltende T-Zell-Aktivierung. Dies führt auf der einen Seite zu einer verbesserten antitumoralen Effektivität, auf der anderen Seite kann dies aber auch zu einem höheren Risiko für überschießende Immunreaktionen und immunvermittelte Nebenwirkungen führen (Wang et al. 2018). Durch die Kombination beider Immuncheckpoint treten

vermehrt schwerere und potenziell lebensbedrohliche Folgen im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie auf (Larkin et al. 2015; Postow et al. 2015).

### **1.3.3 Nebenwirkungen der Immuntherapie**

Die Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren kann eine Vielzahl von Nebenwirkungen verursachen, die durch eine Überaktivierung des Immunsystems hervorgehen. Diese sogenannten immunvermittelten Nebenwirkungen können prinzipiell jedes Organ im Körper betreffen. Es haben sich dennoch einige Organsysteme anfälliger als andere gezeigt. Es kommen vorrangig Autoimmunreaktionen der Haut, im gastrointestinalen Bereich, der Leber und im endokrinologischen System vor (Hofmann et al. 2016).

Eine der häufigsten autoimmunen Nebenwirkungen der Immuntherapie ist die auto-inflammatorische Colitis, die sich klinisch meist durch (starke) Durchfälle äußert. Dabei entwickeln bis zu 30 % der Patienten eine Colitis. In Einzelfällen kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie einer Darmperforation führen (Schwartz 2010). Patienten unter Ipilimumab Therapie leiden weitaus häufiger unter immun vermittelten Beschwerden als unter Nivolumab Monotherapie (Wolchok et al. 2010).

Eine weitere Nebenwirkung ist die Hepatitis, welche in der Regel durch einen Transaminasenanstieg im Labor festgestellt wird. Moderate Leberentzündungen werden bis zu 30 % der Fälle beobachtet. Schwere Hepatitiden bis hin zum fulminanten Leberversagen mit Todesfolge sind sehr selten. Dabei ist die Hepatitis genauso wie die Colitis hauptsächlich auf Ipilimumab zurückzuführen (Remash et al. 2021).

Auch Nebenwirkungen an der Haut treten häufig auf. Sie können sich in einer milden Form mit Juckreiz und Exanthem äußern. Fast 50 % der mit der kombinierten ICI behandelten Patienten entwickeln kutane Nebenwirkungen. Schwere Formen, wie blasenbildende Dermatosen, wurden insbesondere unter Ipilimumab Therapie beschrieben (Hofmann et al. 2016). Auch das endokrine System kann betroffen sein, mit Hyperthyreose, Hypothyreose, Hypophysitis oder Nebenniereninsuffizienz als mögliche Folge.

Außerdem kann die Immuntherapie Organe wie die Lunge und Nieren befallen und schwerwiegende Komplikationen wie Pneumonitis und Nephritis verursachen (Forde et al. 2012). Weitere Komplikationen wie aseptischen Meningitiden und Myokarditiden, die nach wie vor eine Letalitätsrate von ca. 50 % aufweisen sind unter der ICI beschrieben (Lyon et al. 2018). Neurologische Nebenwirkungen wie Neuropathien und Arthralgien können ebenfalls auftreten. (Hofmann et al. 2016; Wang et al. 2018; Oliveira et al. 2024).

Die kombinierte Immuntherapie kann bei mehr als jedem zweiten Patienten eine höhergradige toxische Nebenwirkung verursachen, welche stationäre behandelt werden muss. Für die Klassifizierung dieser behandlungs-assoziierten Nebenwirkungen eignet sich die CTCAE-Klassifikation (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE), welche diese behandlungs-assoziierten unerwünschte Ereignisse in fünf Kategorien einteilt. Dabei entspricht Grad 1 einer leichten bis milden Symptomatik, Grad 2 moderaten Nebenwirkungen, Grad 3 beschreibt schwere aber nicht lebensbedrohliche, Behandlungs-assoziierte unerwünschte Ereignisse, Grad 4 stellt schwer lebensbedrohliche behandlungs-assoziierte unerwünschte Ereignisse dar und Grad 5 beschreibt den Tod in Zusammenhang mit der Nebenwirkung und Behandlung (Trotti et al. 2003).

In der Zulassungsstudie, der Checkmate 067 Studie, („Long-Term Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab alone versus Ipilimumab in patients with advanced melanoma“) führte die Dosierung der kombinierten Immuntherapie mit Ipilimumab 3 mg/ kg KG plus Nivolumab 1 mg/ kg KG zu einer Ansprechrate von 58 % aber auch zu therapie-assoziierten Nebenwirkungen des CTCAE Grades 3 und 4 bei etwa 55 % der Patienten. Diese waren vor allem auf die Kombination der ICI zurückzuführen. (Wolchok et al. 2022). Wenn man alle CTCAE Grade der therapie-assoziierten Nebenwirkungen betrachtet, so traten bei 82 % der Patienten mit Nivolumab Monotherapie, bei 95 % im kombinierten Nivolumab plus Ipilimumab Arm und bei 86 % im Ipilimumab Monotherapie Arm Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Gruppe mit Nivolumab plus Ipilimumab waren Durchfall (44 %), Müdigkeit (35 %) und Juckreiz (33 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) traten ebenfalls häufiger in der Kombinationsgruppe auf (55 %) verglichen mit

Nivolumab (16 %) oder Ipilimumab (27 %). Es wurde jeweils ein Todesfall in den Nivolumab- (Neutropenie) und Ipilimumab-Gruppen (Herzstillstand) gemeldet, aber keine Todesfälle in der Kombinationsgruppe (Larkin et al. 2015). Die Ansprechrate in der Checkmate 067 Studie betrug 44 % in der Nivolumab Gruppe, 58 % in der Nivolumab plus Ipilimumab Gruppe und 19,0 % im Ipilimumab Arm. Der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (bzw. mit vollständiger Remission (CR)) war in der Kombinationsgruppe mit Ipilimumab und Nivolumab höher als in dem Arm mit Nivolumab oder Ipilimumab allein (12 % vs. 9 % und 2 %) (Larkin et al. 2015).

In der Checkmate 511-Studie, die von Lebbé et al. publiziert wurde („Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Patients with advanced Melanoma: results from the Phase IIIb/ IV CheckMate 511 Trial), wurde ein alternatives Dosierungsschema verwendet, nämlich die gedrehte Dosierung der kombinierten Immuntherapie (Ipilimumab 1mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG). Dabei reduzierte sich die Rate an höhergradigen Nebenwirkungen von CTCAE Grad 3 und 4 auf 34 %, während die Wirksamkeit erhalten blieb. Die häufigsten Nebenwirkungen waren ähnlich der Checkmate 067-Studie (Diarrhö, Juckreiz und Fatigue) aber mit geringerer Schwere und Häufigkeit. (Lebbé et al. 2019).

#### **1.3.4 Behandlung von Nebenwirkungen**

Die Therapie immunvermittelter Nebenwirkungen erfolgt gemäß den CTCAE Kriterien. Bei einer leichten Symptomatik (CTCAE Grad 1 und Grad 2) ist eine engmaschige Kontrolle und eine symptomatische Behandlung der Beschwerden meist ausreichend, sodass die Immuntherapie häufig fortgesetzt werden kann. Bei schwereren Symptomen (ab CTCAE Grad 3) sollte neben der Symptombehandlung auch die Therapie mit Kortikosteroiden (z.B. 1 mg/ kg KG) begonnen werden und die ICI pausiert werden. Diese Therapie kann unter Umständen noch oral erfolgen. Bei schweren Nebenwirkungen mit Grad CTCAE 4 erfolgt die Therapie dann jedoch mit hochdosierten, intravenös verabreichten Kortikosteroiden. Zudem wird die Immuntherapie pausiert oder dauerhaft abgesetzt.

Bei fehlendem Ansprechen auf Steroide oder nicht ausreichender Wirksamkeit von Steroiden können andere Immunsuppressiva wie Mycophenolatmophetil, Infliximab oder intravenöse Immunglobuline indiziert sein (Topalian et al. 2012).

#### **1.4 Stand der Forschung**

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die kombinierte Immuntherapie mit CTLA-4 und PD-1-Antikörpern aktuell die wirksamste systemische Therapie des malignen Melanoms ist. Gleichzeitig ist diese Therapie jedoch auch mit einer bedeutsamen Rate an schweren therapie-assoziierten Nebenwirkungen verbunden. Nebenwirkungen von CTCAE Grad 3 oder 4 sind in etwa 60 % der behandelten Patienten beschrieben (Wolchok et al. 2022).

In der Checkmate 067-Studie traten in 59 % der Fälle Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 im kombinierten ICI-Arm auf. Im Vergleich dazu lag die Rate der CTCAE Grad 3 und 4 im Nivolumab-Arm bei 21% und in der Ipilimumab Monotherapiegruppe bei 28 %. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 72 Monate nach einer Mindestnachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren für den kombinierten ICI-Arm, 37 Monate für den Nivolumab- und 20 Monate für den Ipilimumab-Monotherapie-Arm (Wolchok et al. 2017a; Hodi et al. 2010; Wolchok et al. 2022; Larkin et al. 2015).

Trotz der eindrucksvollen Wirksamkeit leiden viele Patienten unter therapie-assoziierten Nebenwirkungen wie Hepatitis, Kolitis, Pneumonitis oder endokrinologischen Nebenwirkungen (Schadendorf et al. 2017). Die klinischen Symptome von therapie-assoziierten Nebenwirkungen können sich teilweise unspezifisch präsentieren und dadurch schwer zu erkennen sein. Sie erweisen sich aber in der Regel als gut beherrschbar (Choi and Lee 2020).

In der Checkmate 511-Studie wurde die Rate schwerer der Nebenwirkungen (CTCAE 3 oder 4) und das Therapieansprechen von kombinierter Immuntherapie sowohl mit Nivolumab 1 mg/ kg KG in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/ kg KG als auch Nivolumab 3 mg/ kg KG plus Ipilimumab 1 mg/ kg KG verglichen. Die Patienten wurden in einen der beiden Arme randomisiert. Es zeigten sich hier signifikant weniger Nebenwirkungen im Arm mit Nivolumab 3 mg/ kg KG und Ipilimumab 1 mg/ kg KG. Im progressionsfreien und Gesamtüberleben zeigte sich

hingegen kein signifikanter Unterschied (Lebbé et al. 2019). Allerdings wurden in die CheckMate-511-Studie nur Patienten aufgenommen, die die Einschlusskriterien erfüllten wie zum Beispiel keine aktiven Hirnmetastasen hatten, nicht an einem Aderhautmelanom litten und ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 oder 1 waren. Damit entsprach das Studienkollektiv nicht dem Patientenkollektiv der täglichen klinischen Praxis (Lebbé et al. 2019).

### **1.5 Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war es, zu untersuchen, ob das gedrehte Dosierungsschema von Nivolumab (3 mg/ kg KG) und Ipilimumab (1 mg/ kg KG) auch unter nicht kontrollierten Studienbedingungen in einem „real-world setting“ eine bessere Verträglichkeit bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom in der täglichen klinischen Routine an der Universitäts-Hautklinik Tübingen zeigt. Ausgehend von dieser Zielsetzung sollten folgende Forschungsfragen mit Hilfe dieser Arbeit beantwortet werden:

- Wie ist die Wirksamkeit bzw. das Therapieansprechen auf die kombinierte Immuntherapie mit gedrehter Dosierung hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten an der Universitäts-Hautklinik Tübingen?
- Wie hoch ist die Rate der therapie-assoziierten Nebenwirkungen unter dieser Dosierungsstrategie?
- Wie häufig treten therapie-assoziierte Nebenwirkungen von CTCAE Grad 3 oder 4 auf?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Für diese retrospektive Datenauswertung liegt die Zustimmung der Ethikkommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Projektnummer 899/2021BO2 vom 14.12.2021 vor.

### **2.2 Datenerhebung**

Eingeschlossen wurden in dieser wissenschaftlichen Arbeit alle Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom mit nicht resezierbaren Metastasen in Stadium III oder IV, die im Zeitraum vom 01.03.2019 bis 30.04.2020 eine kombinierte Immuncheckpointtherapie mit gedrehter Dosierung Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG begonnen haben. Alle Patienten waren umfassend über die Therapie als solche aufgeklärt worden und hatten ihre schriftliche Einwilligung zur Verwendung der erhobenen Daten für Forschungszwecke erteilt.

Die Patienten erhielten die kombinierte Immuntherapie mit gedrehter Dosierung Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG alle drei Wochen über üblicherweise vier Zyklen. Anschließend erfolgte eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab 480mg Monotherapie alle vier Wochen oder Nivolumab 240mg alle zwei Wochen. Der Stichtag für die Datenauswertung war der 30. April 2022, wodurch ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren für alle Patienten gewährleistet, war (Nübel et al. 2023).

Aus den elektronischen Patientenakten im klinischen Informationssystem SAP ISH wurden Ausgangs- und Nachbeobachtungsdaten, klinische Merkmale, Nebenwirkungen sowie Therapieansprechen und Zahl der Behandlungszyklen erhoben. Diese Informationen kamen aus Arztbriefen, Protokollen der Tumorkonferenzen, histologischen Befundberichten, Ambulanznotizen, Laborbefunden und den radiologischen Befunden.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Geschlecht

- Alter (in Jahren) und Geburtsdatum
- Datum des Todes
- Datum des ersten Progresses
- Subtyp des Melanoms
- Datum der Erstdiagnose
- Beginn der kombinierten ICI-Therapie
- ICI: Erstlinientherapie oder nicht
- Folgetherapie nach kombinierter ICI
- Gründe für die Wahl der gedrehten Dosis anstelle der Standarddosis
- Histologische Tumorart (Subtyp)
- Tumordicke des Melanoms
- Mutationsstatus (BRAF)
- Laborparameter wie der Tumormarker Protein S100, der Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel und das Differentialblutbild
- Art, Anzahl und Lokalisation von Metastasen
- Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen
- Anzahl der ICI-Zyklen
- Art und Schwere einer Nebenwirkung durch die kombinierte ICI-Therapie
- Nebenwirkung der ICI in welchem Zyklus
- Therapie bei höhergradiger ICI-Nebenwirkung
- Gründe und Datum für Therapieabbruch der kombinierten ICI
- Datum und Ergebnis des Stagings und Folge-Stagings (Nübel et al. 2023)

Jeder Patient wurde vor Start der kombinierten Immuntherapie im interdisziplinären Tumorboard der Universität Tübingen diskutiert und besprochen. Das Ansprechen wurde in der Regel zwölf Wochen nach Therapiebeginn auf die kombinierte ICI anhand von klinischen und radiologischen Befunden bewertet. Die klinische Untersuchung erfolgte durch eine Anamnese, körperliche Untersuchung und Hals-Ultraschall sowie Abdomen-Ultraschall. Zudem gehörte für alle Patienten eine Computertomographie des Gehirns, des Halses, des Brustkorbs, des Abdomens und des Beckens zum

Staging, das spätestens alle drei Monate durchgeführt wurde. Bei Verdacht auf klinischen Progress auch schon früher (Nübel et al. 2023).

Das radiologische Ansprechen des Tumorverhalten auf die kombinierte Immuntherapie wurde anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien 1.1 bewertet, wobei eine Komplettremission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) oder Tumorprogression (PD) als mögliche Ergebnisse angegeben wurden.

Die Ansprechrage gibt an, wie viele Patienten eine vollständige oder teilweise Reduktion der Tumorgröße erreichten. Die Summe von vollständigem Ansprechen und teilweisem Ansprechen (Summe von CR und PR) wurde als Gesamtansprechrage definiert. Die Krankheitskontrollrate wurde definiert als Summe der Gesamtansprechrage sowie stabiler Erkrankung (Summe von CR, PR und SD).

Anhand der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 wurden therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse (treatment related adverse events trAE) bewertet und entsprechend der Dokumentation in der elektronischen Patientenakte klassifiziert.

Dabei bedeutete 1 eine milde Reaktion, 2 moderate Nebenwirkungen, 3 schwer nicht lebensbedrohlich, 4 lebensbedrohlich schwer und 5 tot durch unerwünschte Nebenwirkung (Trotti et al. 2003).

Es wurden dabei sämtliche, therapie-assoziierte Nebenwirkungen, die in der Checkmate 511-Studie berichtet worden waren, berücksichtigt. Darüber hinaus wurden weitere therapie-assoziierten Ereignisse erfasst, wenn diese in den elektronischen Patientenakten vermerkt wurden.

Ging aus der Patientenakte der Grad der unerwünschten Nebenwirkung nach CTCAE nicht hervor, stuften wir die therapie-assoziierte Nebenwirkungen als Grad 3 ein, wenn der Patient orale Kortikosteroide (stationär oder ambulant) erhalten hatte. Musste ein Patient hospitalisiert werden oder erhielt intravenös Kortikosteroide, stuften wir dies als Grad 4 ein (Nübel et al. 2023).

## 2.3 Statistik

In dieser Studie wurden alle erhobenen Daten pseudonymisiert. Nach Abschluss der Erhebung erfolgte die Auswertung der Daten mittels des anonymisierten Datensatzes.

Die Datenauswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS (Version 27.0, IBM Corporation) und Microsoft Excel (Version 16.72).

Es wurden deskriptive Analysen durchgeführt, einschließlich Berechnung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen sowie Spannweiten. Das Gesamtüberleben (OS) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und analysiert. Dabei wurde das Gesamtüberleben definiert als Zeit zwischen Beginn der kombinierten ICI bis zum Tod oder dem letzten Datum der Nachbeobachtung. Das progressionsfreie Überleben wurde berechnet als die Zeit von Beginn der kombinierten ICI bis zum Tod oder Fortschreiten der Krankheit (was zuerst eintrat) oder dem letzten Datum der Nachuntersuchung (Nübel et al. 2023).

Kaplan-Meier-Kurven wurden zur Darstellung potenzieller Überlebensunterschiede verwendet. Mittels Log-Rank-Tests wurde verglichen, ob es signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten gibt. Das Cox-Regressionsmodell wurde eingesetzt, um die Unabhängigkeit der verschiedenen Faktoren zu analysieren. Die statistische Signifikanz wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Häufigkeiten und Schwere der therapie-bedingten Nebenwirkungen wurde mit einem „Mehrfachantwortenset“ in SPSS analysiert. Diese Methode ermöglicht die Auswertung, wenn mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig auftreten und auch mehrfach angegeben werden können. Jede Nebenwirkung wurde als separate dichotome Variable (ja/ nein) in SPSS eingegeben. Zusätzlich wurde für jede Nebenwirkung der jeweilige Schweregrad nach CTCAE (kategorisch 1-5) erfasst. Die Nebenwirkungen bzw. Variablen wurden anschließend zu einem Mehrfachantwortenset in SPSS zusammengefasst und analysiert. Mittels deskriptiver Statistik bzw. Häufigkeiten ergab sich dann, wie oft jede Nebenwirkung insgesamt auftrat und wie diese nach CTCAE-Schweregrad verteilt war.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtkohorte

##### 3.1.1 Charakteristika der Patienten

Insgesamt erhielten 79 Patienten im Zeitraum von März 2019 bis April 2020 die kombinierte Immuntherapie mit gedrehter Dosierung (Ipilimumab 1mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG). In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die Patientenmerkmale der Gesamtkohorte dargestellt (Nübel et al. 2023).

Tabelle 1 Patientenmerkmale der Gesamtkohorte mit gedrehter Dosierung  
Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	79	100
<hr/>		
Geschlecht		
Männlich	46	58,2
Weiblich	33	41,8
<hr/>		
Alter in Jahren		
Median (Spannweite)	64,0 (27-91)	
< 65 Jahre	42	53
≥ 65 Jahre - ≤ 75 Jahre	12	15,2
> 75 Jahre	25	31,6

Fortsetzung Tabelle 1

	N	%
Melanomtyp		
Kutanes Melanom	48	60,8
Aderhautmelanom	13	16,5
Okkultes Melanom	12	15,2
Schleimhautmelanom	5	6,3
Akrolentiginöses Melanom	1	1,2
AJCC Stadium bei Therapiebeginn		
III	2	2,6
IV	77	97,4
BRAF V600 Mutationsstatus		
Wildtyp	53	67,1
Mutiert	25	31,6
Unbekannt	1	1,3
Gründe für gedrehte Dosierung		
Nebenwirkungen bei vorheriger ICI-Therapie	9	11,5
Patientenwunsch/ individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung	70	88,5
Erstlinientherapie		
Ja	40	50,6
Nein	39	49,4

Fortsetzung Tabelle 1

	N	%
S100 zu Beginn der Therapie		
S100 erhöht	47	59,5
S100 normal	30	38,0
Unbekannt	2	2,5
LDH zu Beginn der Therapie		
LDH erhöht	44	55,7
LDH normal	33	41,8
Unbekannt	2	2,5
Anzahl von Metastasen bei Beginn der Therapie		
Ein Organsystem betroffen	4	5,1
Zwei Organsysteme betroffen	20	25,3
≥ Drei Organsysteme betroffen	55	69,6
Metastasen Stadium bei Beginn der Therapie		
M0, M1a und M1b	13	16,5
M1c	54	68,4
M1d	12	15,2
4 Zyklen der kombinierten ICI vollständig erhalten		
Ja	42	53,2
Nein	37	46,8
Therapie-assoziierte Nebenwirkungen		
Nein	17	21,5
Ja	62	78,5

Fortsetzung Tabelle 1

	N	%
Therapie-assoziierte Nebenwirkungen nach Zyklus		
Median	1,6	
1	35	57,4
2	17	27,9
3	5	8,2
4	4	5,1
Abbruch der kombinierten ICI nach Zyklus (egal aus welchem Grund)		
Median	2,9	
1	16	43,3
2	11	29,7
3	10	27,0

(AJCC: American Joint Committee on Cancer , ICI: Immun Checkpoint Inhibitoren , LDH: Laktatdehydrogenase. Ein Teil dieser Tabelle wurde bereits in (Nübel et al. 2023) publiziert.)

In der Gesamtkohorte von 79 Patienten waren 58,2 % der Patienten männlich und 41,8 % weiblich. Das mediane Alter bei Therapiebeginn betrug 64 Jahre. Dabei waren 53 % der Patienten jünger als 65 Jahre, 15,2 % zwischen 65 und 75 Jahren und 31,6 % älter als 75 Jahre.

Der häufigste Melanomtyp war das kutane Melanom (60,8 %), gefolgt vom Aderhautmelanom (16,5 %), okkulten Melanomen (15,2 %) und Schleimhautmelanomen (6,3 %). Akrolentiginöses Melanome waren mit 1,2 % selten vertreten. Bezüglich des Stadiums bei Therapiebeginn befanden sich 97,4 % der Patienten im Stadium IV und nur 2,6 % im Stadium III der AJCC-Klassifikation. In der molekularen Diagnostik zeigten 31,6 % der Tumoren eine BRAF-V600-Mutation, während 67,1 % der Tumoren BRAF-Wildtyp waren. Bei

einem Patienten (1,3 %) war der Mutationsstatus nicht bekannt. Die Entscheidung für die Anwendung der gedrehten Dosierung fiel in 88,5 % der Fälle auf Grundlage einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung oder auf Patientenwunsch. Bei 11,5 % der Patienten war die Modifikation aufgrund von Nebenwirkungen unter einer vorherigen Immuncheckpointtherapie notwendig. Bei 50,6 % der Patienten wurde die kombinierte Immuntherapie als Erstlinientherapie eingesetzt, während 49,4 % bereits eine vorherige Systemtherapie erhalten hatten.

Vor Therapiebeginn waren bei 59,5 % der Patienten die S100-Serumwerte erhöht. Normwerte wurden bei 40,5 % der Patienten dokumentiert.

Insgesamt hatte der Großteil der Patienten (ca. 70 %) Metastasen in mehr als drei Organsystemen zu Beginn der kombinierten ICI-Therapie mit gedrehter Dosierung. 53 % der Patienten konnten alle vier Zyklen der kombinierten ICI erhalten. Es traten bei 78,5 % der Patienten Nebenwirkungen auf.

### **3.1.2 Wirksamkeit der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung**

Tabelle 2 Ansprechrate der Gesamtkohorte

<b>Total</b>	<b>N = 79</b>	<b>%</b>
Komplettremission (CR)	4	5,1
Partielle Remission (PR)	14	17,7
Stabile Erkrankung (SD)	12	15,2
Tumorprogression (PD)	42	53,2
Tod vor Staging	7	8,9

(CR: Komplettremission (Complete Response), PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease), PD: Tumorprogression (Progressive Disease). Diese Tabelle wurde bereits in (Nübel et al. 2023) veröffentlicht.)

In Tabelle 2 ist die Ansprechrate der Gesamtkohorte dargestellt, basierend auf der Auswertung des ersten Stagings nach Beginn der kombinierten ICI-

Behandlung in der Gesamtkohorte. Die meisten Stagings erfolgten etwa drei Monate nach Therapiebeginn; in Einzelfällen konnte das Staging aufgrund von klinischen Erfordernissen auch früher durchgeführt werden (zum Beispiel bei Verdacht auf Tumorprogression).

Insgesamt erreichten 4 von 79 Patienten (5,1 %) eine Komplettremission (CR) und 14 Patienten (17,7 %) eine partielle Remission (PR). Eine stabile Erkrankung (SD) wurde bei 12 Patienten (15,2 %) dokumentiert. Tumorprogression (PD) zeigte sich bei 42 Patienten (53,2 %). Bei sieben Patienten (8,9 %) trat der Tod ein, bevor ein erstes Staging durchgeführt werden konnte. Die Ansprechrate, definiert als die Summe aus Komplett- und partiellen Remissionen (CR + PR), betrug 22,8 %. Die Krankheitskontrollrate, bestehend aus Komplettremission, partieller Remission und stabiler Erkrankung (CR + PR + SD), lag bei 38,0 % (Nübel et al. 2023).

Tabelle 3 Ursachen und Gründe für ICI-Abbruch

<b>Total</b>	<b>N = 37</b>	<b>%</b>
Verschlechterung des Allgemeinzustand	6	16,2
Schwere therapie-assoziierte Nebenwirkungen	15	40,5
Tod innerhalb von 30 Tagen nach letzter ICI-Gabe	6	16,2
Progression der Erkrankung vor Staging	4	10,8
Therapiewechsel nach Mutationsanalyse	2	5,4
Wechsel auf Best supportive Care	2	5,4
Unbekannt	2	5,4

(Diese Tabelle wurde bereits in (Nübel et al. 2023) veröffentlicht.)

Von den insgesamt 79 Patienten konnten 37 Patienten nicht alle vier Zyklen der kombinierten Immuncheckpoint-Inhibition mit Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG absolvieren (siehe Tabelle 3). Der Hauptgrund für den Abbruch waren schwere therapie-assoziierte Nebenwirkungen, die bei 15 Patienten auftraten (40,5 %). Bei sechs Patienten (16,2 %) war eine allgemeine Verschlechterung des Allgemeinzustands ursächlich für den Therapieabbruch. Weitere sechs Patienten (16,2 %) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten ICI-Gabe; in diesen Fällen wurde der Tod überwiegend auf das Fortschreiten der Grunderkrankung und nicht primär auf die Immuntherapie zurückgeführt. Bei vier Patienten (10,8 %) musste die Therapie aufgrund eines Tumorprogresses vor dem ersten Staging abgebrochen werden. Zwei Patienten (5,4 %) wechselten aufgrund einer neuen Mutationsanalyse auf ein alternatives Therapieschema, während bei weiteren zwei Patienten (5,4 %) ein Wechsel auf Best Supportive Care erfolgte. Bei zwei Patienten (5,4 %) war der Grund für den Therapieabbruch in der Patientenakte nicht dokumentiert.

Tabelle 4 Folgetherapie nach Behandlungsabbruch der ICI

<b>Total</b>	<b>N = 37</b>	<b>%</b>
Nivolumab-Monotherapie	12	32,4
Keine Folgetherapie	13	35,1
Chemotherapie	6	16,2
Zielgerichtete Therapie	2	5,4
Best supportive care (BSC)	2	5,4
Unbekannt	2	5,4

(Diese Tabelle wurde bereits in (Nübel et al. 2023) veröffentlicht.)

In Tabelle 4 sind die Folgetherapien nach Behandlungsabbruch der kombinierten Immuncheckpoint-Inhibition dargestellt. Nach Absetzen der kombinierten ICI entschieden sich 35,1 % der Patienten gegen eine weitere Therapie. 32,4 % der Patienten setzten die Behandlung mit einer Nivolumab-Monotherapie fort. Eine Chemotherapie erhielten 16,2 % der Patienten, während 5,4 % auf eine zielgerichtete Therapie umgestellt wurden. Weitere 5,4 % der Patienten erhielten eine rein symptomorientierte Therapie im Sinne einer Best Supportive Care. Bei zwei Patienten (5,4 %) war keine Information über eine weiterführende Therapie dokumentiert, da sie sich nicht mehr zur Verlaufskontrolle vorgestellt hatten.

### 3.1.3 Gesamtüberleben Gesamtkohorte

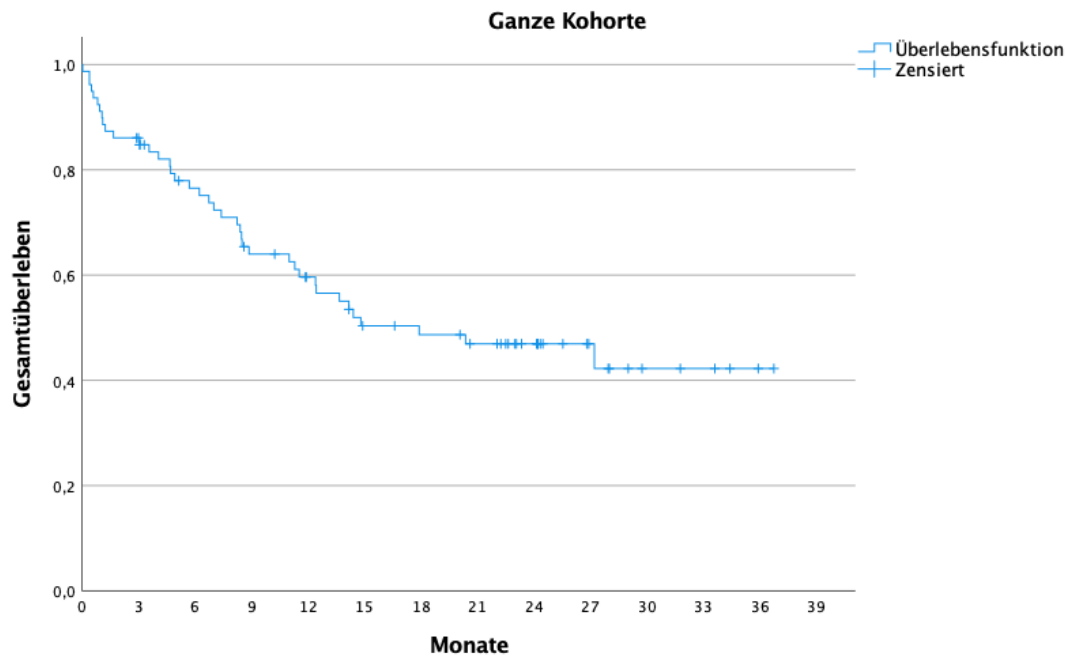


Abbildung 1 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung

Abbildung 1 zeigt das Gesamtüberleben aller 79 Patienten, die eine kombinierte Immuncheckpointtherapie mit gedrehter Dosierung Ipilimumab 1 mg/ kg Körpergewicht und Nivolumab 3 mg/ kg Körpergewicht erhalten haben, dargestellt in einer Kaplan-Meier-Kurve. Das mediane Gesamtüberleben der Gesamtkohorte betrug 18 Monate (95 %-Konfidenzintervall (KI): 5,5 - 30,3 Monate) (Nübel et al. 2023).

In den ersten zwölf Monaten nach Therapiebeginn fiel die Überlebensrate auf etwa 50 % ab. Anschließend stabilisierte sich die Überlebenskurve und blieb in den Folgejahren konstant zwischen 40 % und 50 %.

Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben betrug 47 % (95 % KI: 44,9 - 48,9) (Nübel et al. 2023).

### 3.1.3.1 Gesamtüberleben Gesamtkohorte nach BRAF Mutation

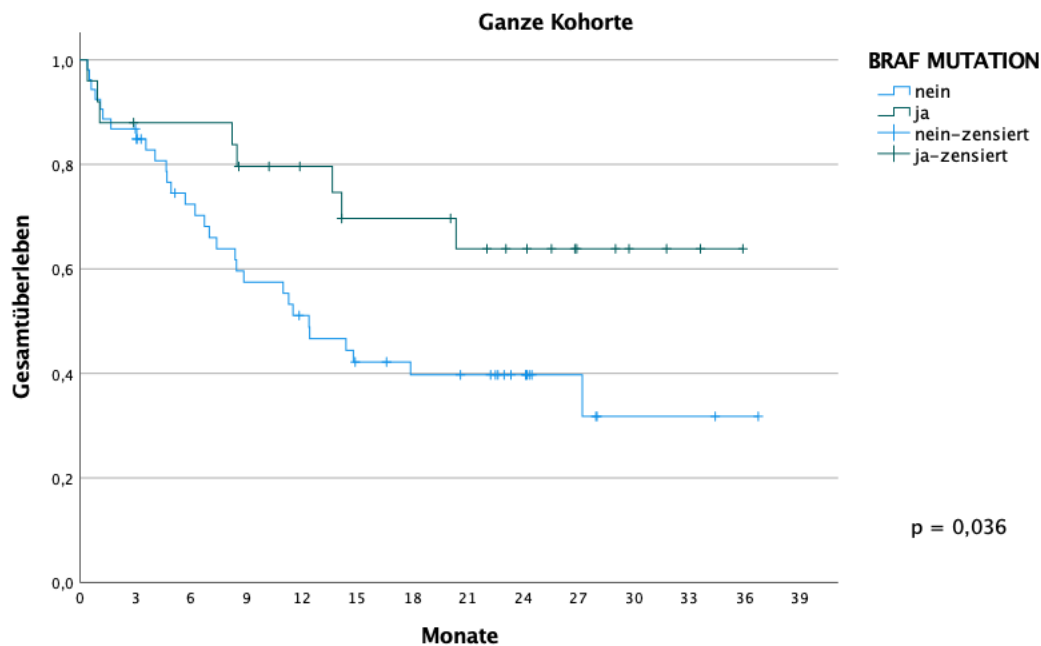


Abbildung 2 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach BRAF Mutationsstatus bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

In der Untergruppe der Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren zeigten sich signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren ( $p = 0,036$ ; 95 % KI: 0,22 - 0,97)

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit BRAF-Wildtyp betrug 12,0 Monate (95 % KI: 7,99 - 16,8), während das mediane OS bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation nicht erreicht wurde.

Die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren bei 64 % (95 % KI: 62,0 - 65,97), im Vergleich zu 40 % (95 % KI: 37,8 - 41,7) bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der BRAF-Mutationsstatus einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben unter kombinierter Immuncheckpoint-Inhibition mit gedrehter Dosierung haben könnte (Nübel et al. 2023).

### 3.1.3.2 Gesamtüberleben Gesamtkohorte nach LDH-Wert

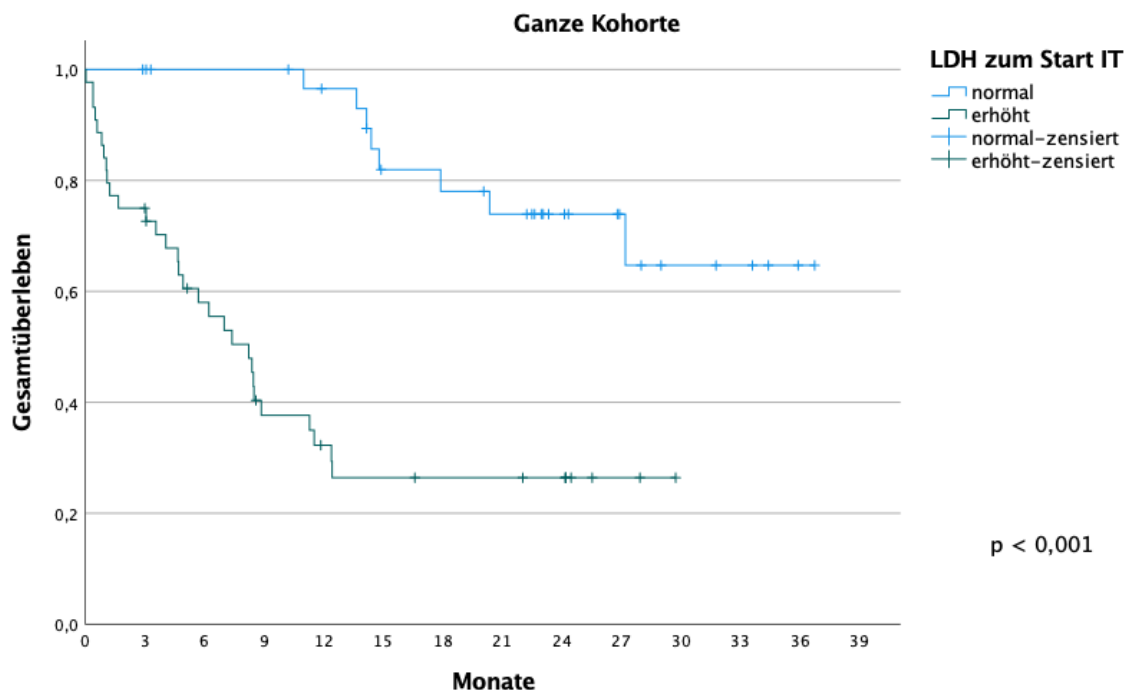


Abbildung 3 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach dem LDH-Wert bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 3 zeigt das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte, aufgeschlüsselt nach dem LDH-Wert zu Beginn der Immuntherapie mit gedrehter Dosierung. Patienten mit einem normwertigen LDH bei Beginn der kombinierten ICI-Therapie erreichten ein Ein-Jahres-Gesamtüberleben von 100 %. Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben in dieser Gruppe betrug 74 % (95 % KI: 72,03 - 75,95) (Nübel et al. 2023).

Es zeigte sich ein signifikant besseres Überleben bei Patienten mit normwertigem LDH-Wert ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Patienten mit erhöhtem LDH-Wert bei Therapiebeginn. In der Gruppe mit erhöhtem LDH-Wert lag das Überleben nach 12 sowie nach 24 Monaten bei über 20 %. Eine hohe Sterberate trat insbesondere innerhalb der ersten neun Monate nach Therapiebeginn auf. Das mediane Gesamtüberleben war in der Gruppe mit normwertigem LDH bei Beginn

der ICI-Therapie noch nicht erreicht. Bei Patienten mit erhöhtem LDH-Wert betrug das mediane Gesamtüberleben 8,2 Monate (95 % KI: 5,5 - 10,9) (Nübel et al. 2023)

### 3.1.3.3 Gesamtüberleben Gesamtkohorte nach S100 Protein

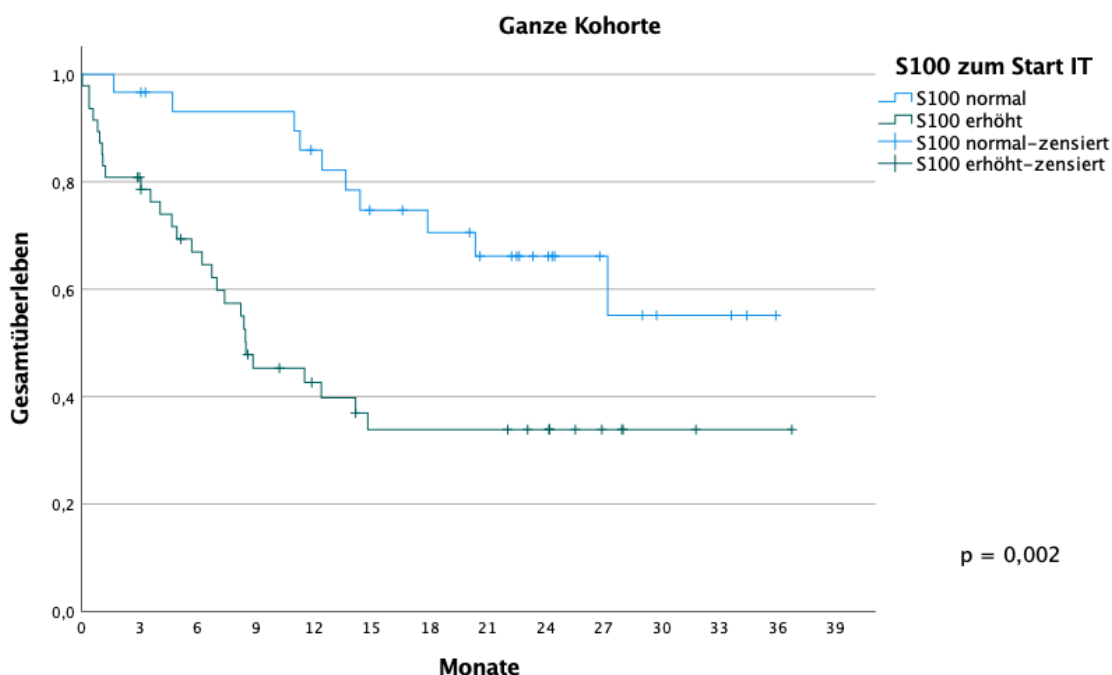


Abbildung 4 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach S100-Protein bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 4 zeigt das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte aufgeschlüsselt nach dem S100-Proteinwert bei Beginn der Immuntherapie. Das Gesamtüberleben war signifikant besser, wenn das S100-Protein bei Therapiebeginn normwertig war ( $p < 0,002$ ). Die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 66 % (95 % KI 64,3 - 68,3) bei Patienten mit normwertigem S100-Protein und 34 % (95 % KI: 32,0 - 35,94) bei Patienten mit erhöhtem S100-Protein zu Therapiebeginn. Etwa 15 Monate nach Beginn der Immuntherapie stabilisierte sich das Gesamtüberleben in der Gruppe mit erhöhtem S100-Protein bei rund 34 % (Nübel et al. 2023).

Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Gruppe mit normwertigem S100-Protein nicht erreicht. Bei Patienten mit erhöhtem S100-Proteinwert zu Beginn

der Therapie lag das mediane Gesamtüberleben bei 8,5 Monaten (95 % KI: 4,5 - 12,5).

### 3.1.3.4 Gesamtüberleben Gesamtkohorte nach Metastasen Stadium

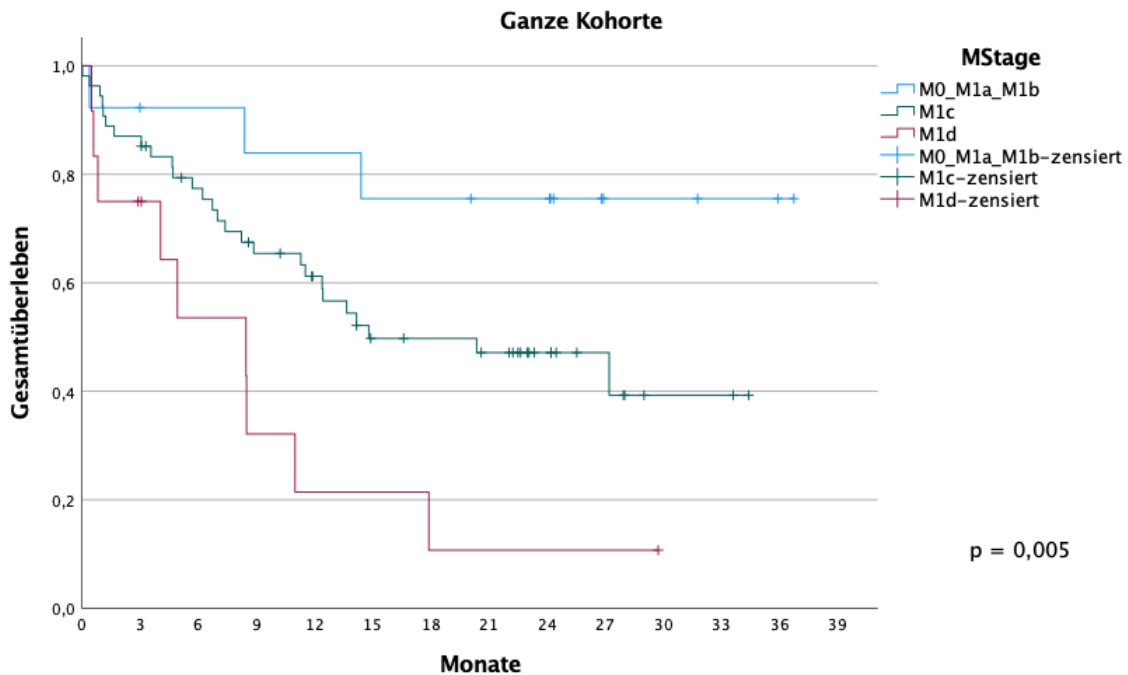


Abbildung 5 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Metastasen-Stadium bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 5 zeigt das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte, aufgeschlüsselt nach dem Metastasen-Stadium gemäß AJCC-Klassifikation. Es zeigte sich, dass ein fortgeschrittenes Metastasierungsstadium einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte ( $p < 0,005$ ). Das Zwei-Jahres-Überleben lag im Stadium M0 (keine Fernmetastasen), M1a (Metastasen in Haut, Weichteilgewebe und/ oder entfernten Lymphknoten) sowie M1b (Lungenmetastasen) bei über 70 %. Im Stadium M1c (Metastasen in viszerale Organen) fiel das Zwei-Jahres-Überleben auf unter 50 %. Patienten im Stadium M1d (Metastasen im zentralen Nervensystem) wiesen ein besonders ungünstiges Gesamtüberleben auf: Nach zwei Jahren lag die Überlebensrate unter 20 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde in den Stadien M0, M1a und M1b nicht erreicht. Im Stadium M1c betrug das mediane Gesamtüberleben 14,8

Monate (95 % KI: 2,8 - 26,8), während es im Stadium M1d bei 8,47 Monaten lag (95 % KI: 2,1 - 14,8) (Nübel et al. 2023).

### 3.1.3.5 Gesamtüberleben Gesamtkohorte nach Anzahl der ICI-Zyklen

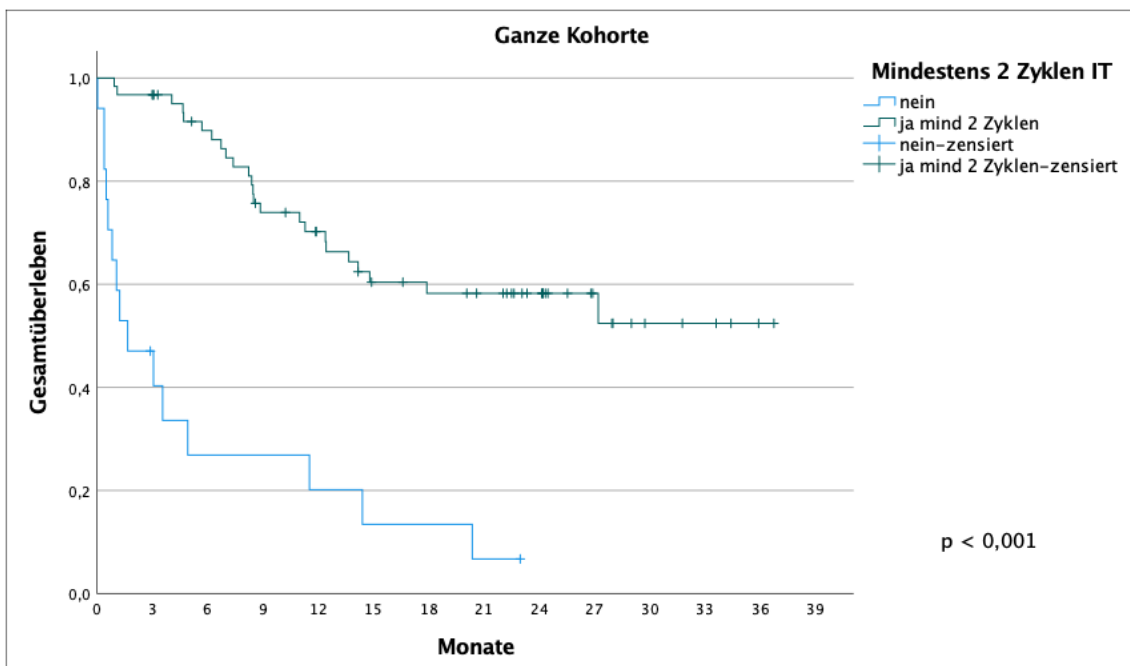


Abbildung 6 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Anzahl der erhaltenen ICI-Zyklen

Abbildung 6 zeigt das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte, aufgeschlüsselt nach der Anzahl der erhaltenen Immuncheckpoint-Inhibitor-Zyklen.

Patienten, die mindestens zwei Zyklen ICI erhalten hatten, wiesen ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf als Patienten, die nur einen Zyklus erhalten hatten ( $p < 0,001$ )

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit nur einem ICI-Zyklus betrug 3,8 Monate (95 % KI: 1,5 - 6,1 Monate). Bei Patienten mit mindestens zwei Zyklen war das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht. Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben lag bei etwa 70 % in der Gruppe mit mindestens zwei ICI-Zyklen, während es in der Gruppe mit nur einem Zyklus bei weniger als 20 % lag.

### 3.1.3.6 Gesamtüberleben Gesamtkohorte nach Erstlinien Therapie

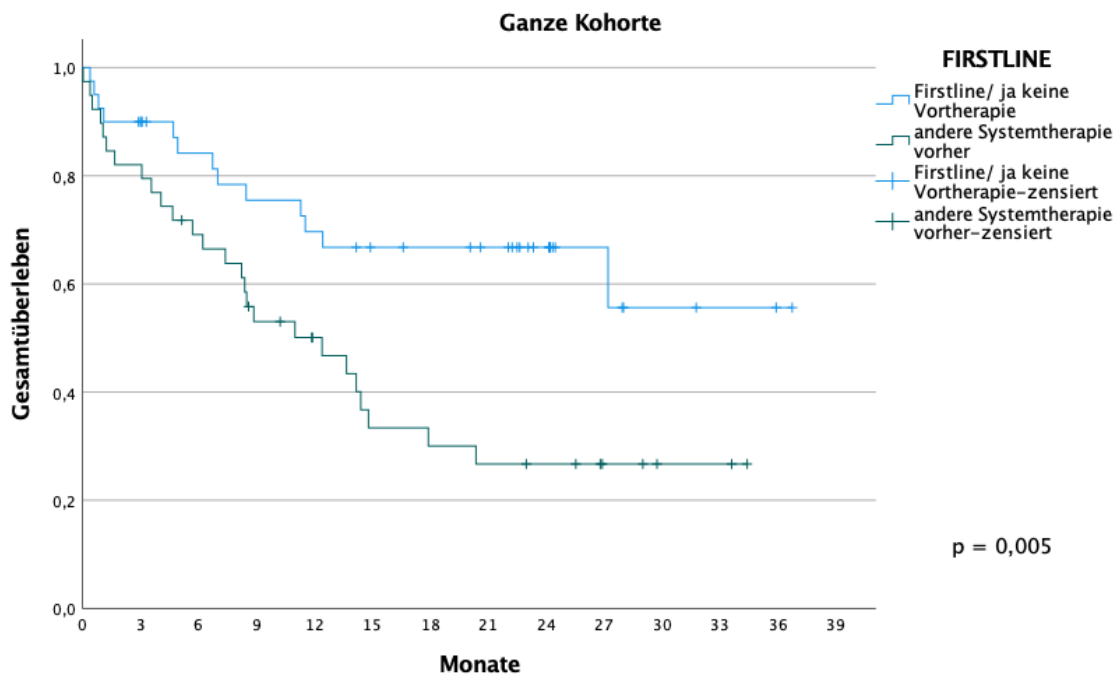


Abbildung 7 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Erstlinientherapie oder Vortherapie

Abbildung 7 zeigt das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte, aufgeschlüsselt nach Patienten, die die kombinierte Immuntherapie als Erstlinientherapie erhielten, versus Patienten, die bereits eine Vortherapie erhalten hatten. Patienten, die die kombinierte ICI-Therapie als Erstlinientherapie erhielten, zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit Vortherapie ( $p = 0,005$ ). Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben betrug über 60 % in der Gruppe ohne Vortherapie, während es in der Gruppe mit Vortherapie unter 30 % lag. Das mediane Gesamtüberleben war bei den Patienten, die die ICI als Erstlinientherapie erhielten, zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht. Bei Patienten mit vorausgegangener Vortherapie betrug das mediane Gesamtüberleben 12,4 Monate (95 % KI: 5,7 - 19,2).

### 3.1.4 Progressionsfreies Überleben Gesamtkohorte

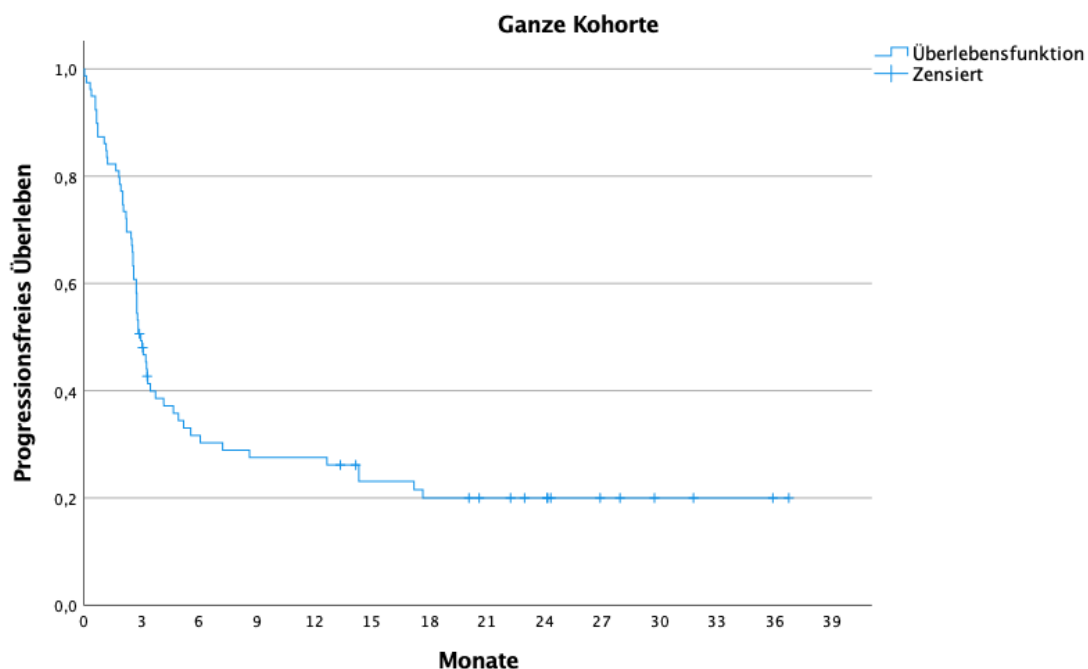


Abbildung 8 Progressionsfreies Gesamtüberleben der Gesamtkohorte dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung

Abbildung 8 zeigt das PFS der Gesamtkohorte, bestehend aus 79 Patienten, die eine kombinierte Immuncheckpointtherapie mit gedrehter Dosierung erhalten hatten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2,97 Monate (95 % KI: 2,6 - 3,4). Vor allem in den ersten drei bis sechs Monaten nach Therapiebeginn kam es bei einem Großteil der Patienten zu einem Progress der Erkrankung. Nach etwa 18 Monaten stabilisierte sich das progressionsfreie Überleben auf etwa 20 %. Das Zwei-Jahres-PFS betrug ebenfalls 20 % (95 % KI: 0,09 - 4,0) (Nübel et al. 2023).

### 3.1.4.1 Progressionsfreies Überleben Gesamtkohorte nach BRAF Status

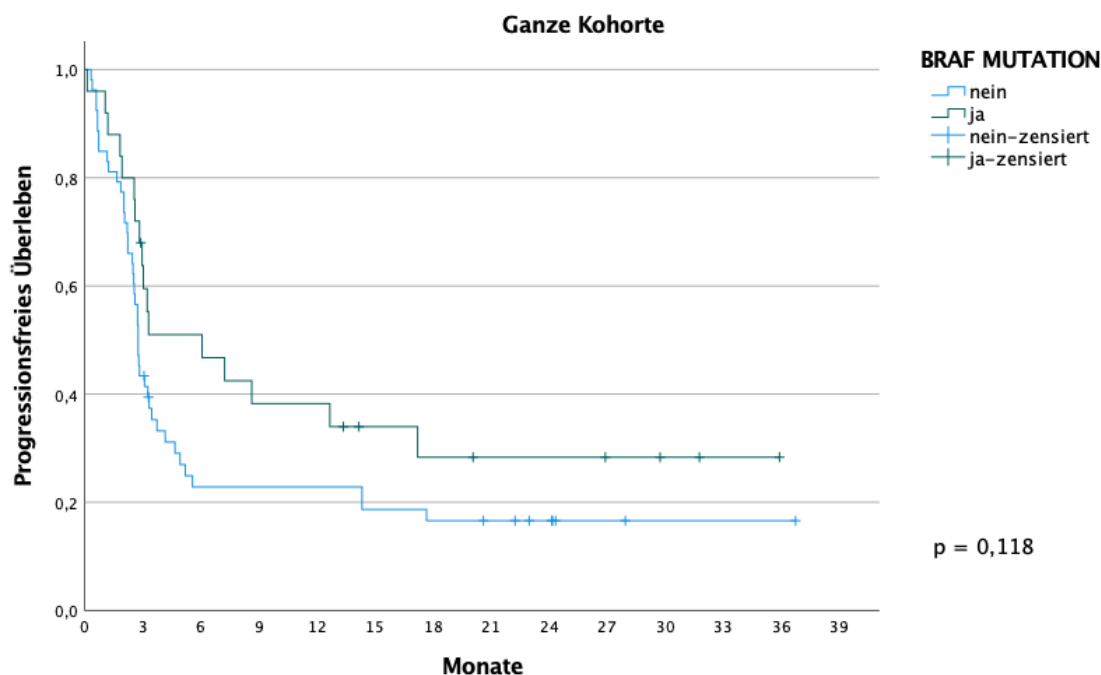


Abbildung 9 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach den BRAF-Mutationsstatus bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 9 zeigt das progressionsfreie Überleben der gesamten Patientenkohorte, stratifiziert nach BRAF-Mutationsstatus.

Es zeigte sich ein Trend zu einem besseren progressionsfreien Überleben bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren im Vergleich zu Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren ( $p = 0,118$ ).

Das Zwei-Jahres-PFS betrug 28 % (95 % KI: 26,4 - 30,36) bei Patienten mit BRAF-V600-Mutationen und 17 % (95 % KI: 14,7 - 18,6) bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren. (Nübel et al. 2023).

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 6,07 Monaten (95 % KI: 0,0 - 12,3) bei Patienten mit BRAF-V600-Mutationen, während es bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren 2,77 Monate betrug (95 % KI: 2,5 - 3,0).

### 3.1.4.2 Progressionsfreies Überleben Gesamtkohorte nach LDH-Wert

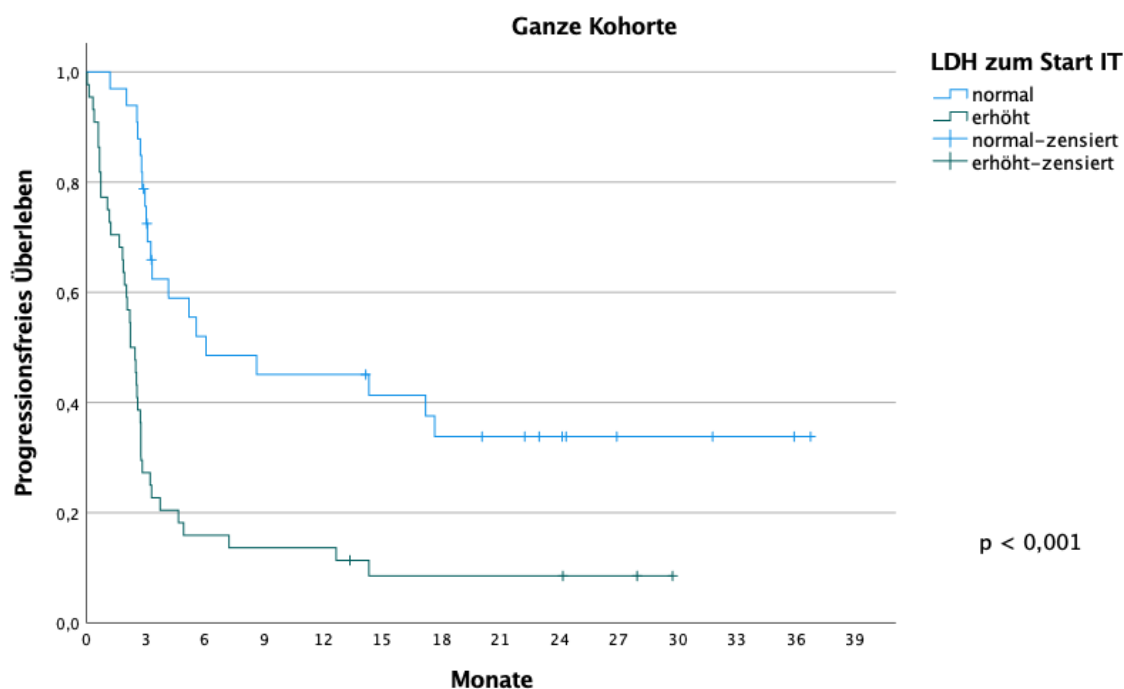


Abbildung 10 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach LDH-Wert bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 10 zeigt das PFS der Patientenkohorte, stratifiziert nach dem Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert zu Beginn der Immuntherapie. In beiden Gruppen kam es innerhalb der ersten sechs Monate zu einer hohen Rate an Tumorprogression. Nach etwa neun Monaten stabilisierte sich die Progressionsrate in beiden Gruppen.

Das mediane PFS betrug 6,07 Monate (95 % KI: 0,0 - 17,6) bei Patienten mit normwertigem LDH-Wert. Bei Patienten mit erhöhtem LDH-Wert lag das mediane PFS bei 2,23 Monaten (95 % KI: 1,7 - 2,7). Das Zwei-Jahres-PFS betrug 34 % (95 % KI: 31,9 - 35,85) bei Patienten mit normwertigem LDH-Wert und 8,5 % (95 % KI: 6,6 - 10,5) bei Patienten mit erhöhtem LDH-Wert. Ein erhöhter LDH-Wert zu Beginn der Therapie war signifikant mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben assoziiert ( $p < 0,001$ ) (Nübel et al. 2023).

### 3.1.4.3 Progressionsfreies Überleben Gesamtkohorte nach S100 Protein

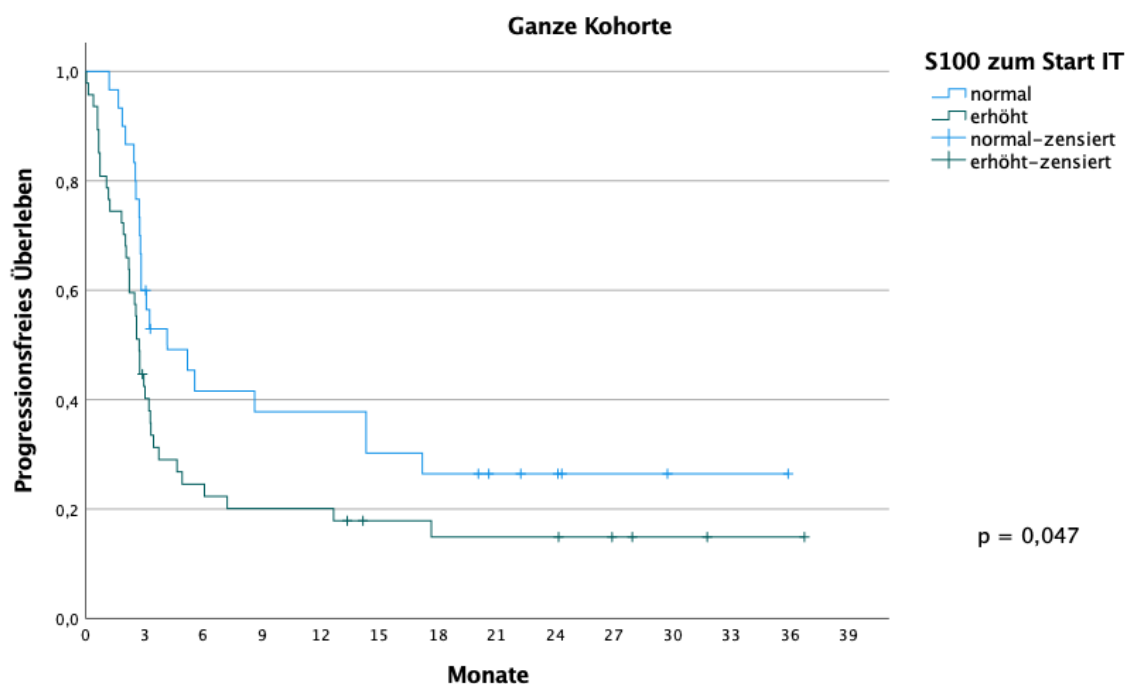


Abbildung 11 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach S100 Protein bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 11 zeigt das PFS der Patienten, aufgeschlüsselt nach dem S100-Proteinwert bei Beginn der Immuntherapie.

Das PFS war signifikant reduziert, wenn das S100-Protein zu Beginn der ICI-Therapie erhöht war, im Vergleich zu Patienten mit normwertigem S100-Protein. Das mediane PFS betrug 4,17 Monate (95 % KI: 1,5 - 7,2) bei Patienten mit normwertigem S100-Protein und 2,73 Monate (95 % KI: 2,5 - 3,0) bei Patienten mit erhöhtem S100-Protein. Das Zwei-Jahres-PFS lag bei 26,5 % (95 % KI: 24,6 - 28,5) bei Patienten mit normwertigem S100-Wert, verglichen mit 15 % (95 % KI: 13,9 - 16,9) bei Patienten mit erhöhtem S100-Protein (Nübel et al. 2023).

### 3.1.4.4 Progressionsfreies Überleben Gesamtkohorte nach Metastasen Stadium

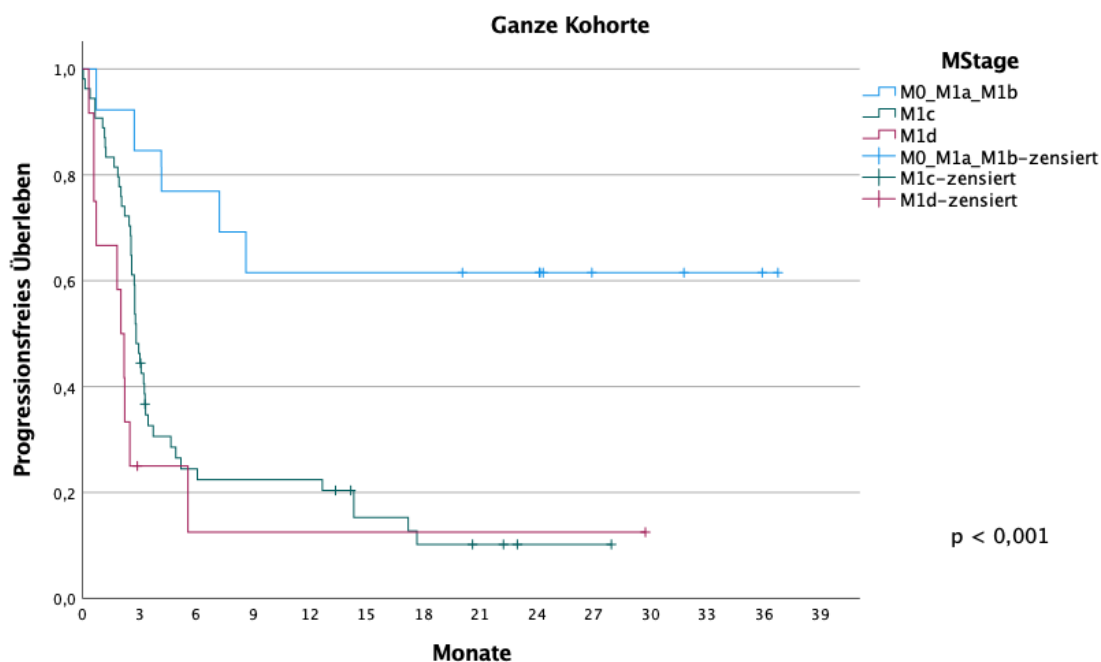


Abbildung 12 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Metastasen Status bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 12 zeigt das PFS der Patientenkohorte, differenziert nach Metastasen-Status gemäß AJCC-Klassifikation. Patienten mit Leber- oder viszeraler Organmetastasierung (Stadium M1c) sowie Patienten mit Hirnmetastasen (Stadium M1d) wiesen ein deutlich schlechteres PFS auf als Patienten ohne viszerale Metastasen (Stadium M0, M1a und M1b). Das mediane PFS wurde in den Stadien M0, M1a und M1b nicht erreicht. Im Stadium M1c betrug das mediane PFS 2,8 Monate (95 % KI: 2,6 - 3,1) und im Stadium M1d 2,03 Monate (95 % KI: 1,4 - 2,7).

Das Zwei-Jahres-PFS lag bei Patienten mit Stadium M1a/M1b bei 61,5 % (95 % KI: 59,7 - 63,6) und war damit deutlich höher als bei Patienten mit viszeraler Organmetastasierung oder Metastasen im zentralen Nervensystem (Nübel et al. 2023). Eine fortgeschrittene Metastasierung war signifikant mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben assoziiert ( $p < 0,001$ ) (Nübel et al. 2023).

### 3.1.4.5 Progressionsfreies Überleben Gesamtkohorte nach Anzahl der ICI-Zyklen

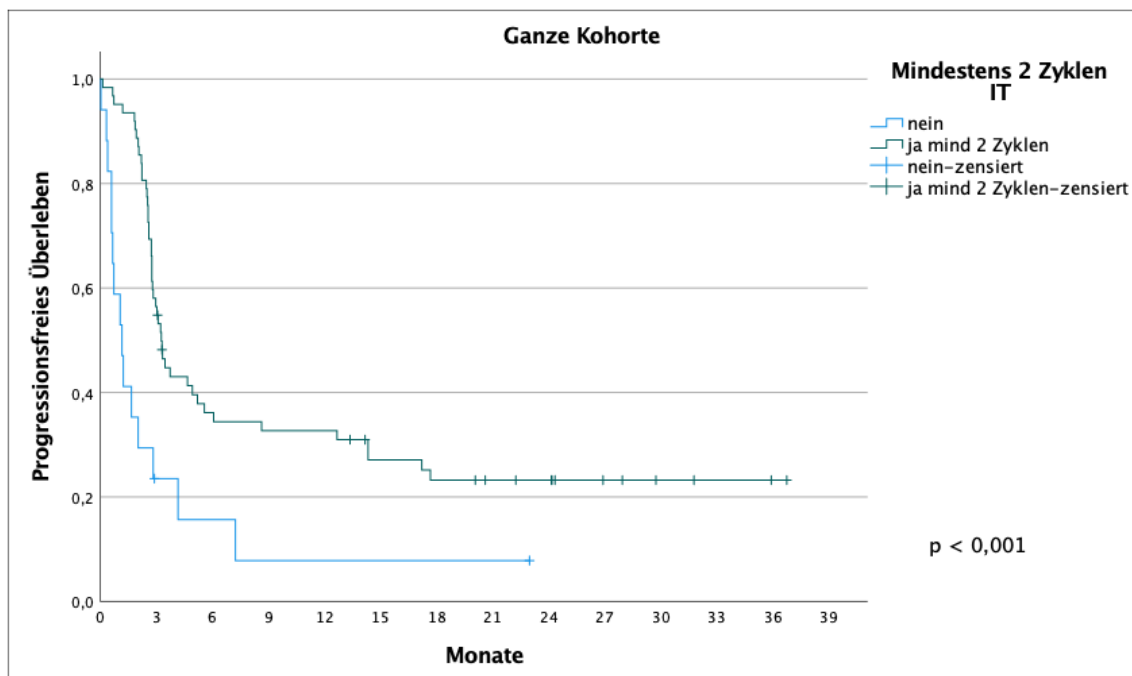


Abbildung 13 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Anzahl der ICI-Zyklen

Abbildung 13 zeigt das PFS der Patientenkohorte, differenziert nach der Anzahl der erhaltenen ICI-Zyklen.

Es zeigte sich, dass die Applikation von mindestens zwei Zyklen mit einem deutlich verlängerten PFS im Vergleich zu Patienten mit weniger als zwei Zyklen ICI verbunden war ( $p < 0,001$ ). Das Zwei-Jahres-PFS betrug knapp über 20 %, während bei Patienten mit nur einem Zyklus kein Zwei-Jahres-PFS erreicht wurde.

Das mediane PFS lag bei Patienten mit nur einem Zyklus bei 1,17 Monaten (95 % KI: 0,5 - 1,8). Bei Patienten, die mindestens zwei Zyklen erhalten hatten, betrug das mediane PFS 3,27 Monate (95 % KI: 2,7 - 3,8) (Nübel et al. 2023).

### 3.1.4.6 Progressionsfreies Überleben Gesamtkohorte nach Erstlinien Therapie

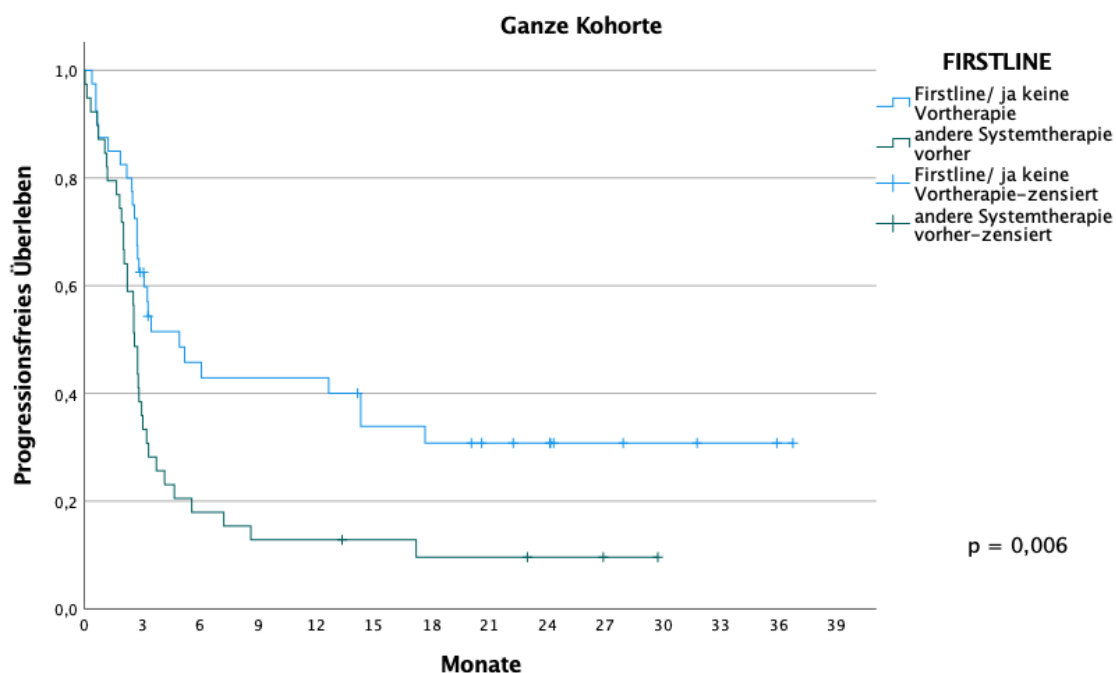


Abbildung 14 Progressionsfreies Gesamtüberleben dargestellt in Monaten ab Beginn der kombinierten Immuntherapie in gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Erstlinientherapie oder Vortherapie

Abbildung 14 zeigt das PFS der Patientenkohorte, unterteilt in Patienten, die eine Erstlinientherapie erhielten, und Patienten, die bereits eine Vortherapie durchlaufen hatten. In beiden Subgruppen zeigte sich ein starker Abfall der Überlebenskurven innerhalb der ersten sechs Monate.

Das 24-Monats-PFS lag in der Gruppe der Erstlinientherapiepatienten bei über 30 %, während es bei Patienten mit Vortherapie unter 20 % lag. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,005$ ). Das mediane PFS betrug in der Gruppe der Erstlinientherapie 4,9 Monate (95 % KI: 1,8 - 8,1 Monate). In der Gruppe der Patienten mit Vortherapie lag das mediane PFS bei 2,6 Monaten (95 % KI: 2,3 - 2,9 Monate).

### 3.1.5 Therapie-assoziierte Nebenwirkungen der ICI-Behandlung

In dieser retrospektiven Datenerhebung waren 261 therapie-assoziierte Nebenwirkungen in den Patientenakten vermerkt. Dabei waren 33 % der Nebenwirkungen als leicht (CTCAE Grad 1), 36 % als moderat (CTCAE Grad 2), 16 % als schwer (CTCAE Grad 3) und 15 % als lebensbedrohlich (CTCAE Grad 4) eingestuft. Ein CTCAE Grad 5, also der Tod im Zusammenhang mit einer therapie-assoziierten Nebenwirkung, wurde nicht dokumentiert.

Am zweithäufigsten wurden Kolitis und am dritthäufigsten unspezifische Schmerzen verzeichnet. Bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3 und 4) dominierten Kolitis und Hepatitis. Es wurde ein Fall einer Myokarditis Grad 4 beschrieben.

Die detaillierte Aufschlüsselung der therapie-assoziierten Nebenwirkungen ist in Tabelle 5 dargestellt (modifiziert nach Nübel et al. 2023).

Tabelle 5 Therapie-assoziierte Nebenwirkungen der Gesamtkohorte

<b>CTCAE</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Gesamt</b>
Abgeschlagenheit	42	4	1	0	0	47
Durchfall	2	2	9	13	0	26
Schmerzen	2	16	5	2	0	25
Hautausschlag	5	11	2	2	0	20
Übelkeit	7	9	1	3	0	20
Juckreiz	5	8	3	1	0	17
Erbrechen	4	8	1	1	0	14
Infekt u/o Fieber	1	10	1	1	0	13
Appetitverlust	8	2	1	0	0	11

Fortsetzung Tabelle 5

CTCAE	1	2	3	4	5	Gesamt
Hepatitis	1	0	2	5	0	8
Atemnot	2	2	1	1	0	6
Arthralgie	0	5	1	0	0	6
Hypophysitis	0	1	3	2	0	6
Kopfschmerzen	1	4	0	1	0	6
Hypothyreose	0	4	1	0	0	5
Pankreatitis	0	1	2	2	0	5
Verstopfung	2	1	2	0	0	5
Hyperthyreose	0	3	1	0	0	4
Sensible o/u motoris. Störungen	1	1	1	1	0	4
Nephritis	0	0	2	2	0	4
Schlafstörungen	2	0	0	0	0	2
Schwindel	1	1	0	0	0	2
Myositis	1	0	1	0	0	2
Trockener Mund	1	0	1		0	2
Myokarditis	0	0	0	1	0	1
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>93</b>	<b>42</b>	<b>38</b>	<b>0</b>	<b>261</b>
<b>%</b>	<b>33,2</b>	<b>35,6</b>	<b>16,1</b>	<b>14,6</b>	<b>0,00</b>	

(Diese Tabelle wurde bereits in (Nübel et al. 2023) veröffentlicht.)

## **3.2 Patientenkohorte mit Ipilimumab/ Nivolumab als Erstlinientherapie**

### **3.2.1 Charakteristika der Patienten mit Erstlinientherapie**

Für eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden selektiv die Patienten betrachtet, die die kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab als Erstlinientherapie erhalten hatten. Insgesamt starteten 40 Patienten ihre Behandlung mit Erstlinientherapie.

Von diesen Patienten waren 55 % weiblich und 45 % männlich. Etwa die Hälfte der Patienten (50 %) war 65 Jahre oder jünger.

32 von 40 Patienten (80 %) wiesen einen BRAF-Wildtyp-Tumor auf. Bei 55 % der Patienten war das S100-Protein zu Beginn der Therapie erhöht, während 50 % einen erhöhten LDH-Wert aufwiesen. 23 Patienten (57,5 %) hatten Metastasen in drei oder mehr Organsystemen bei Beginn der Therapie.

Mehr als 80 % der Patienten litten während der Behandlung unter therapieassoziierten Nebenwirkungen. 23 Patienten (57,5 %) konnten alle vier Zyklen der kombinierten ICI-Therapie mit gedrehter Dosierung vollständig absolvieren. Im Durchschnitt trat das erste behandlungsrelevante unerwünschte Ereignis nach 1,7 Zyklen auf. 17 Patienten (42,5 %) erhielten nicht alle vier Zyklen, sechs von ihnen konnten die Therapie nach dem ersten Zyklus nicht fortsetzen. vier Patienten brachen die Therapie nach dem zweiten Zyklus und sieben Patienten nach dem dritten Zyklus ab. 56 % der Patienten entwickelten behandlungsassoziierte Nebenwirkungen nach dem ersten Zyklus, 25 % nach dem zweiten Zyklus und jeweils 9 % nach dem dritten und vierten Zyklus.

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind die Patientencharakteristika der Patienten in Erstlinientherapie dargestellt (Nübel et al. 2023).

Tabelle 6 Patientenmerkmale der Patienten in Erstlinientherapie mit gedrehter Dosierung Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	40	100
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	18	45,0
Weiblich	22	55,0
<b>Alter in Jahren</b>		
Median (Spannweite)	66,5 (48 - 88)	
< 65 Jahre	20	50,0
≥ 65 Jahre - ≤ 75 Jahre	5	12,5
> 75 Jahre	15	37,5
<b>Melanomtyp</b>		
Kutanes Melanom	20	50,0
Aderhautmelanom	11	27,5
Schleimhautmelanom	1	2,5
Okkultes Melanom	8	20,0
<b>AJCC-Stadium bei Beginn der ICI</b>		
III	1	2,5
IV	39	97,5

Fortsetzung Tabelle 6	N	%
<b>BRAF-V600-Mutationsstatus</b>		
Wildtyp	32	80
Mutiert	8	20
<b>S100 Protein bei Start der ICI</b>		
S100 erhöht	22	55,0
S100 normwertig	18	45,0
<b>LDH-Protein bei Start der ICI</b>		
LDH erhöht	20	50
LDH normwertig	18	45,0
Unbekannt	2	5,0
<b>Anzahl von Metastasen bei Beginn der Therapie mit ICI</b>		
Ein Organsystem betroffen	3	7,5
Zwei Organsysteme betroffen	14	35,0
≥ Drei Organsysteme betroffen	23	57,5
<b>Metastasen Stadium bei Beginn der Therapie</b>		
M0, M1a und M1b	8	20,0
M1c	26	65,0
M1d	6	15,0
<b>Erhalt aller vier Zyklen</b>		
Ja	23	57,5
Nein	17	42,5

Fortsetzung Tabelle 6	N	%
Therapie-assoziierte Nebenwirkungen während ICI		
Nein	7	17,5
Ja	33	82,5
Therapie-assoziierte Nebenwirkungen nach welchem Zyklus		
Median	1,71	
1	18	56,4
2	8	25
3	3	9,4
4	3	9,4
Abbruch der ICI mit gedrehter Dosierung nach Zyklus		
Median	3,175	
1	6	35,3
2	4	23,5
3	7	41,1

(Diese Tabelle wurde in (Nübel et al. 2023) veröffentlicht)

### **3.2.2 Wirksamkeit der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung**

In Tabelle 7 wird die Ansprechrate auf die kombinierte ICI mit gedrehter Dosierung mit Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG im Einzelnen aufgeführt.

Vier von 40 Patienten (10 %) erzielten eine Komplettremission. Neun Patienten (22,5 %) zeigten eine partielle Remission, und bei sieben Patienten (17,5 %) lag eine stabile Krankheitskontrolle vor. Bei 18 Patienten (45 %) war ein Progress der Erkrankung dokumentiert. Zwei Patienten (5 %) verstarben vor der Durchführung eines ersten Stagings. Die Gesamtansprechrate betrug somit 32,5 %. Die Krankheitskontrollrate lag bei 50 %. Zwei von 40 Patienten starben vor dem Staging (Nübel et al. 2023).

Tabelle 7 Ansprechrate der Patienten mit Erstlinientherapie

	N = 40	%
Komplettremission	4	10,0
Partielle Remission	9	22,5
Stabile Erkrankung	7	17,5
Tumorprogression	18	45,0
Tod vor Staging	2	5,0

(Diese Tabelle wurde in (Nübel et al. 2023) veröffentlicht)

### 3.2.3 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie

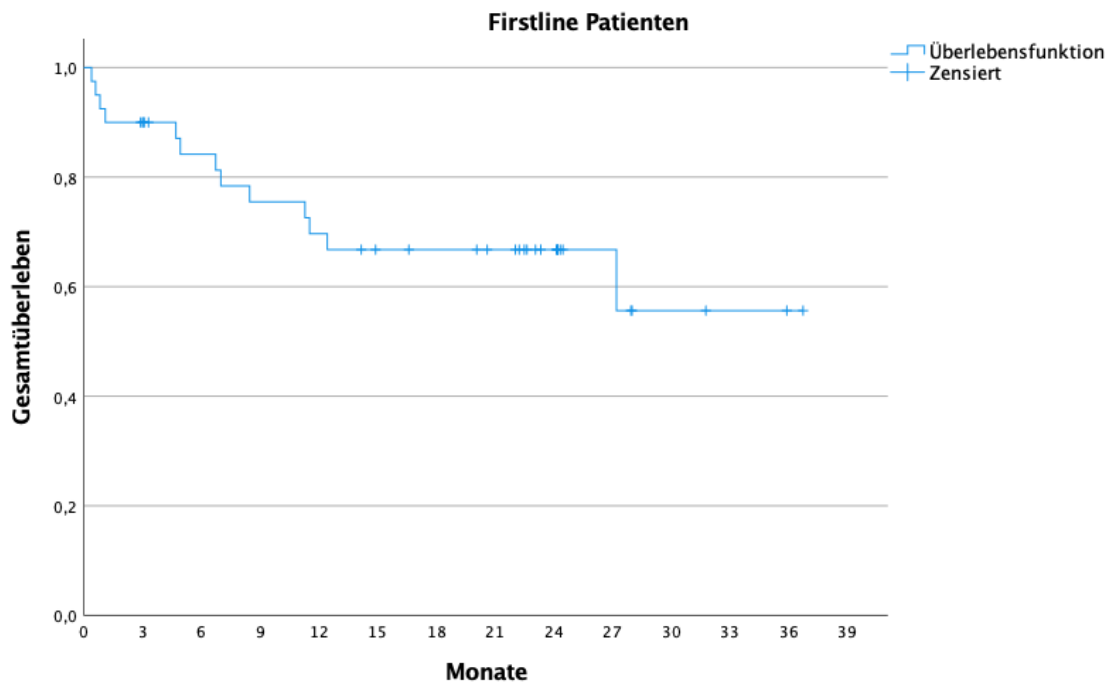


Abbildung 15 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung

In Abbildung 15 ist das Gesamtüberleben der Patienten dargestellt, die die kombinierte Immuntherapie ohne vorherige systemische Therapie erhielten.

In der Kohorte der Erstlinientherapie-Patienten wurde das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht.

Nach etwa einem Jahr stabilisierte sich das Gesamtüberleben bei über 60 % der Patienten.

Die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 67 % (95 % KI: 51,3 - 82,3).

### 3.2.3.1 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach BRAF Mutation

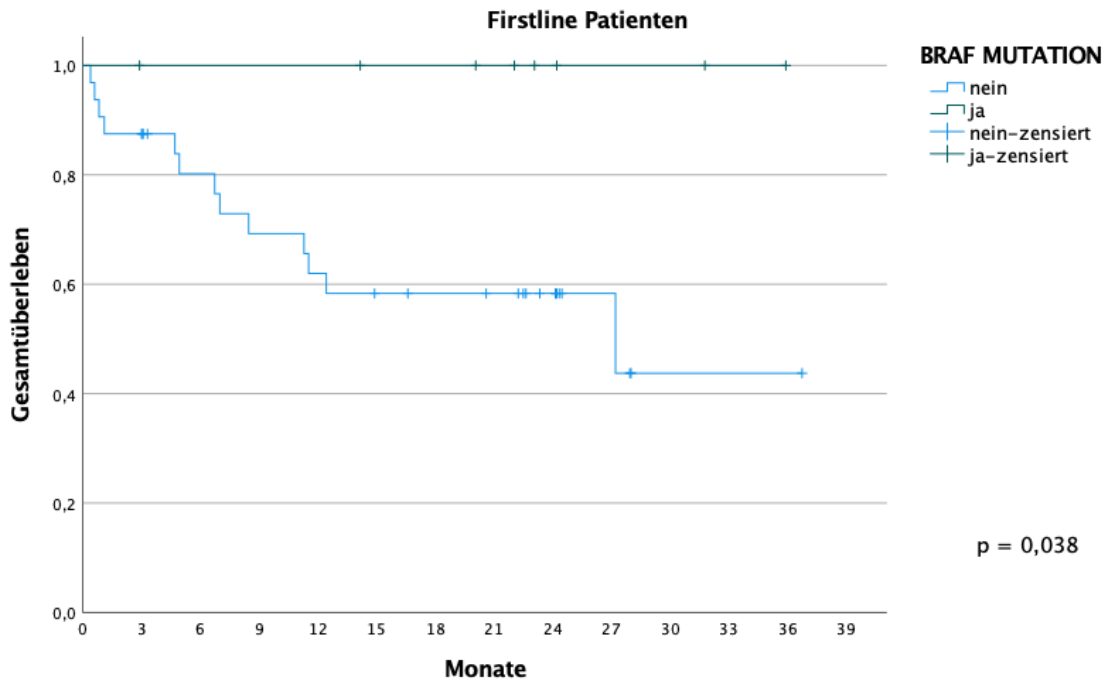


Abbildung 16 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach BRAF-Mutationsstatus bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 16 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten ohne Vortherapie, differenziert nach dem BRAF-Mutationsstatus. Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren ( $p = 0,038$ ). Bei den Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren betrug das mediane Gesamtüberleben 12,34 Monate (95 % KI: 0 - 30,6). Die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag in dieser Gruppe bei 58 % (95 % KI: 40,1 - 76,5). Im Gegensatz dazu war bei Patienten mit BRAF-V600-Mutationen das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht, und alle Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben. (Nübel et al. 2023)

### 3.2.3.2 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach LDH-Wert

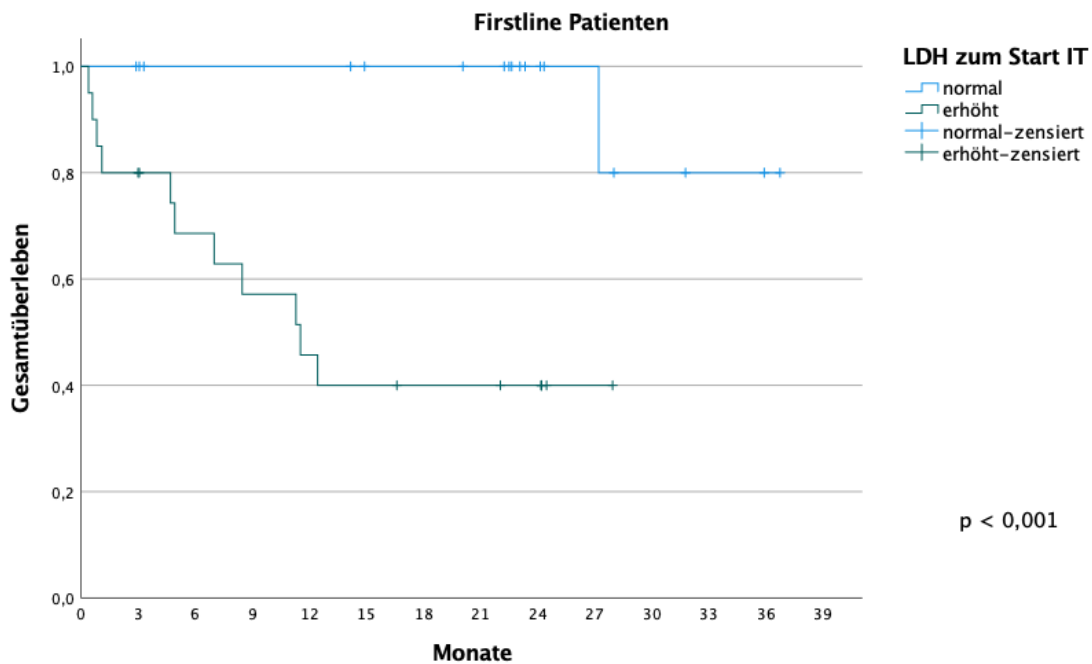


Abbildung 17 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach LDH-Wert bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 17 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten ohne Vortherapie, differenziert nach dem LDH-Wert bei Beginn der Immuntherapie. Patienten mit normwertigem LDH-Wert hatten ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit erhöhtem LDH-Wert bei Therapiebeginn. (Nübel et al. 2023)

Das mediane Gesamtüberleben war bei Patienten mit normwertigem LDH-Wert zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Bei Patienten mit erhöhtem LDH-Wert betrug das mediane Gesamtüberleben 11,53 Monate (95 % KI: 6,2 - 16,86).

### 3.2.3.3 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach S100 Protein

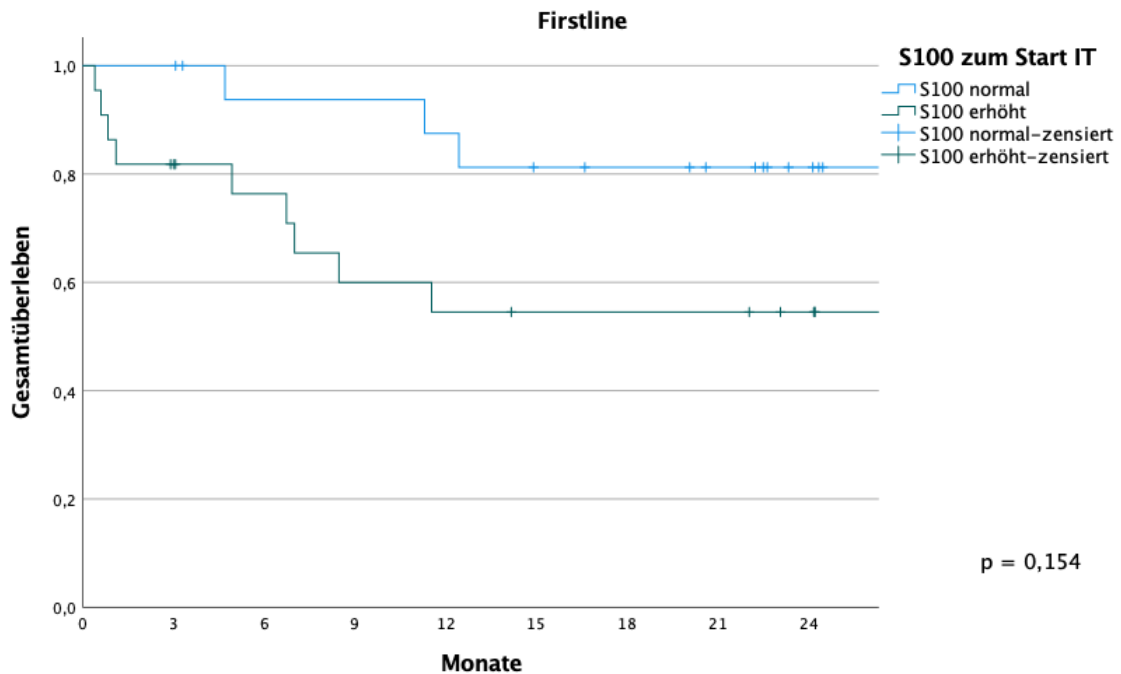


Abbildung 18 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach S100-Protein bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 18 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten, differenziert nach dem S100-Proteinwert bei Beginn der Immuntherapie. Bei Patienten mit normwertigem S100-Protein zeigte sich eine Tendenz zu einem besseren Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit erhöhtem S100-Protein.

Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 81 % (95 % KI: 62,1 - 100) in der Gruppe mit normwertigem S100-Protein und bei 54,5 % (95 % KI: 32,2 - 76,8) bei Patienten mit erhöhtem S100-Protein. (Nübel et al. 2023)

Das mediane Gesamtüberleben war bei Patienten mit normwertigem S100-Wert nicht erreicht. Bei Patienten mit erhöhtem S100-Protein betrug das mediane Gesamtüberleben 27,2 Monate (95 % KI: 6,4 – 48,0). Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,154$ ).

### 3.2.3.4 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach Metastasen Stadium

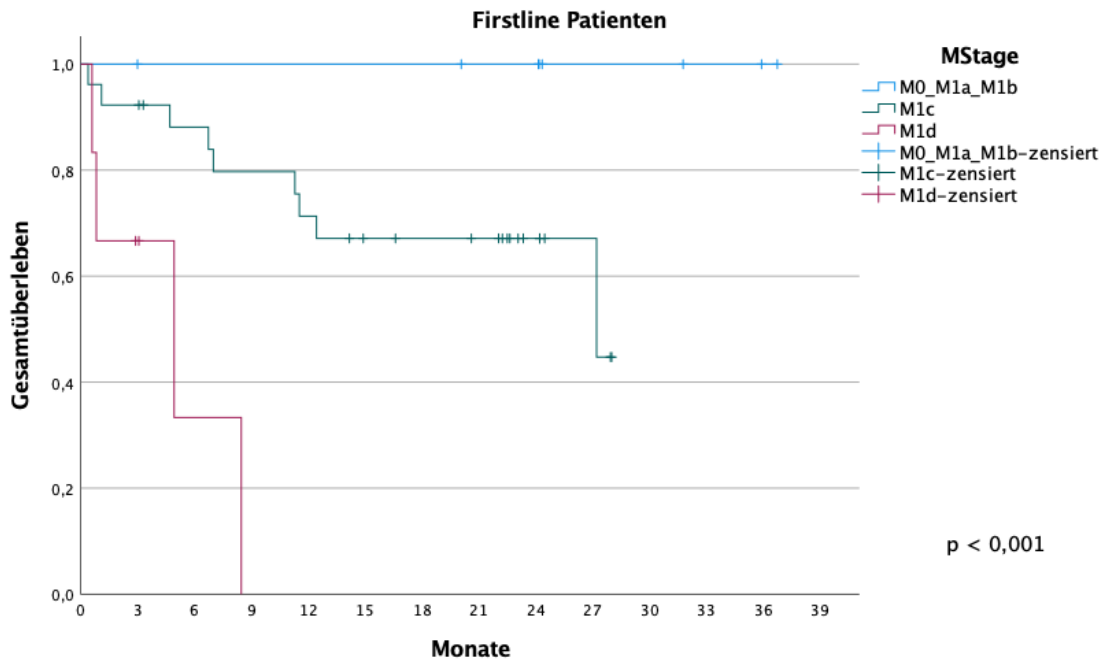


Abbildung 19 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Metastasen Stadium bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 19 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten in Erstlinientherapie, aufgeschlüsselt nach dem Metastasen-Stadium bei Beginn der Immuntherapie. Ein fortgeschrittenes AJCC-Stadium (M1c und M1d) war signifikant mit einer Verkürzung des Gesamtüberlebens assoziiert ( $p < 0,001$ ). Das mediane Gesamtüberleben war in den Gruppen M0, M1a, M1b und M1c zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Im Stadium M1d betrug das mediane Gesamtüberleben lediglich 4,7 Monate (95 % KI: 0,0 - 6,0). Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben betrug 100 % in den Stadien M0, M1a und M1b und knapp unter 70 % im Stadium M1c. Im Stadium M1d waren bereits nach sechs Monaten alle Patienten verstorben (Nübel et al. 2023).

### 3.2.3.5 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach Anzahl der ICI-Zyklen

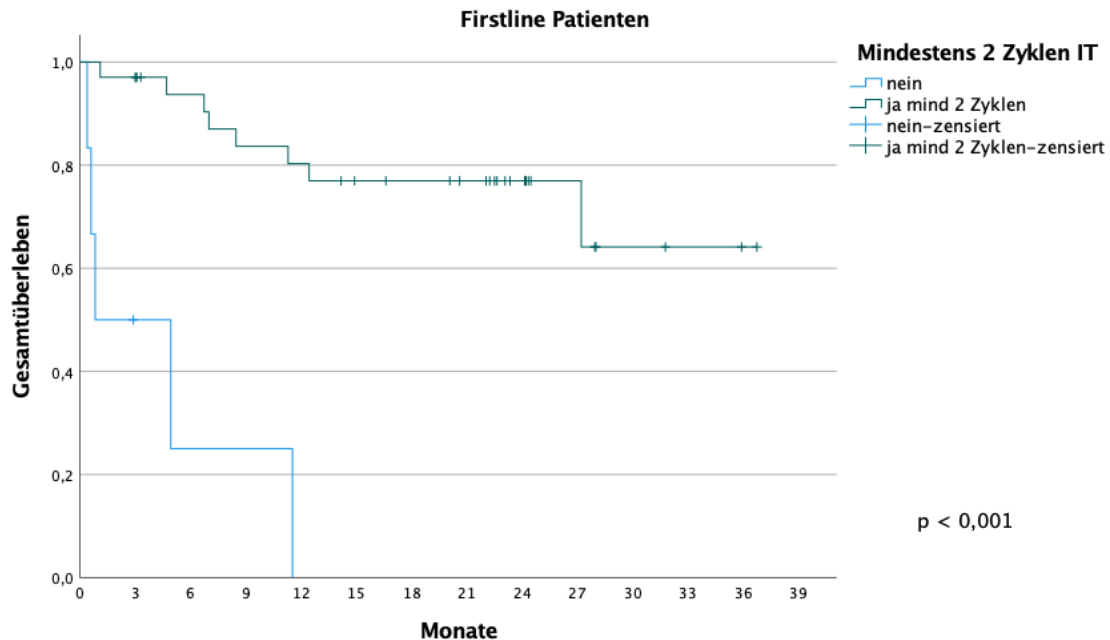


Abbildung 20 Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung nach Anzahl der ICI-Zyklen

Abbildung 20 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten mit Erstlinientherapie, differenziert nach der Anzahl der erhaltenen ICI-Zyklen. Patienten, die mindestens zwei Zyklen ICI erhielten, zeigten ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Patienten, die nur einen Zyklus erhalten hatten ( $p < 0,001$ ). Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben lag bei knapp 80 % in der Gruppe mit mindestens zwei Zyklen. Im Gegensatz dazu erreichte kein Patient, der nur einen Zyklus erhalten hatte, das 24-Monats-Überleben. Das Überleben lag bereits nach 12 Monaten bei 0 %.

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit nur einem Zyklus betrug 0,83 Monate (95 % KI: 0,0 - 4,99). Bei Patienten mit mindestens zwei Zyklen war das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht (Nübel et al. 2023).

### 3.2.4 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie

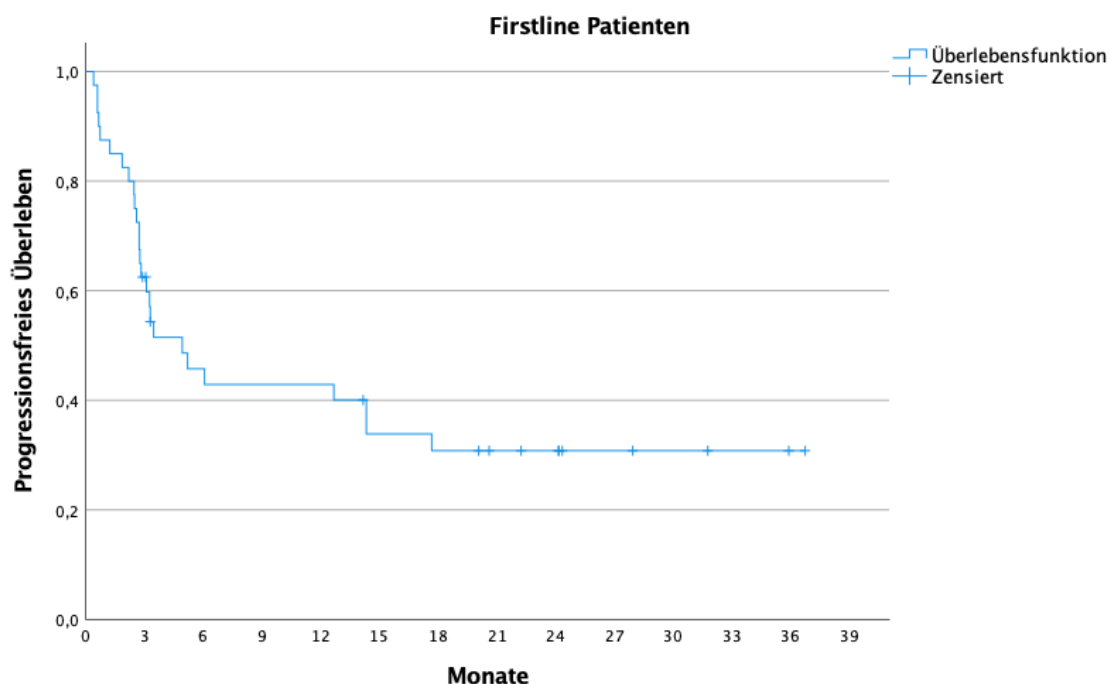


Abbildung 21 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung

Abbildung 21 zeigt das progressionsfreie Überleben der Patienten, die eine kombinierte Immuntherapie in Erstlinie erhielten. Das mediane PFS betrug 5 Monate (95 % KI: 1,8–8,07). Vor allem in den ersten drei Monaten nach Beginn der Therapie zeigte sich eine hohe Rate an Krankheitsprogression.

Das Zwei-Jahres-PFS betrug 31 % (95 % KI: 15,5 - 46,1). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass trotz einer hohen Progressionsrate zu (Nübel et al. 2023).

### 3.2.4.1 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach BRAF Mutation

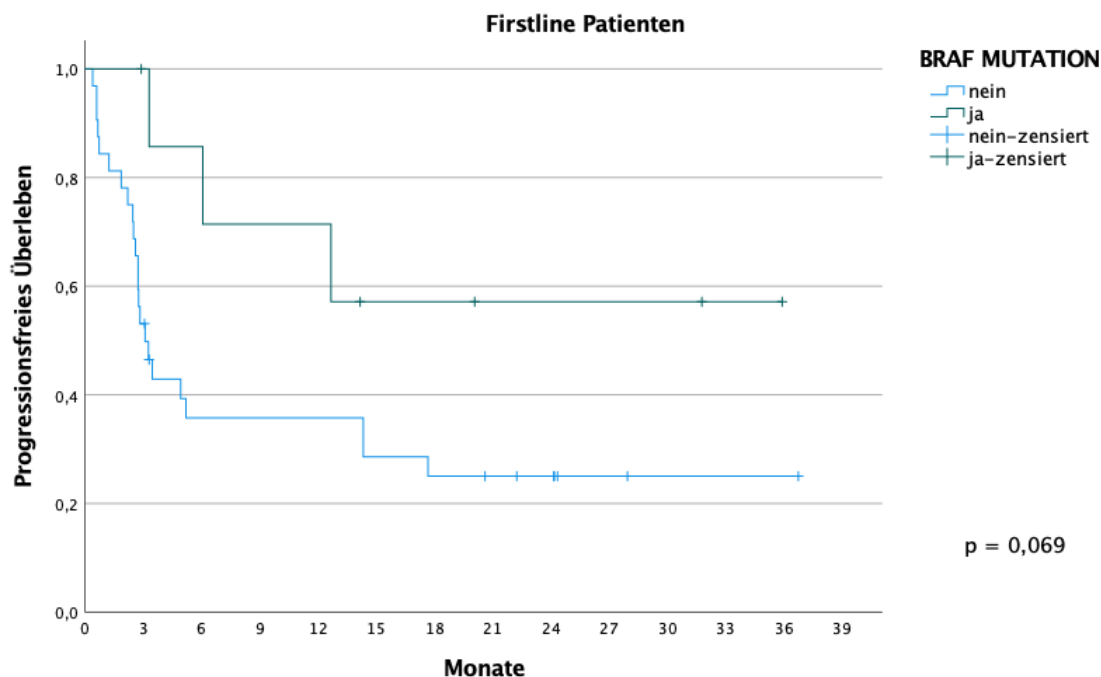


Abbildung 22 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach BRAF-Mutationsstatus bei Beginn der kombinierten ICI. Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 22 zeigt das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie, aufgeschlüsselt nach dem BRAF-Mutationsstatus. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil im PFS bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren im Vergleich zu Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,331$ ).

Das Zwei-Jahres-PFS lag bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation bei 41,7 % (95 % KI: 8,3 - 75,1). Im Vergleich dazu betrug das Zwei-Jahres-PFS bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren 28 % (95 % KI: 10,8 - 45,2).

Das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten mit BRAF-V600-Mutationen betrug 14,3 Monate (95 % KI: 0,0 - 30,2), während es bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Tumoren bei 3,8 Monaten (95 % KI: 1,6 - 5,9) lag.

Obwohl ein Trend zu einem besseren Ansprechen bei BRAF-mutierten Tumoren erkennbar war, konnte dieser aufgrund der geringen Patientenzahl statistisch nicht eindeutig nachgewiesen werden. (Nübel et al. 2023)

### 3.2.4.2 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach LDH-Wert

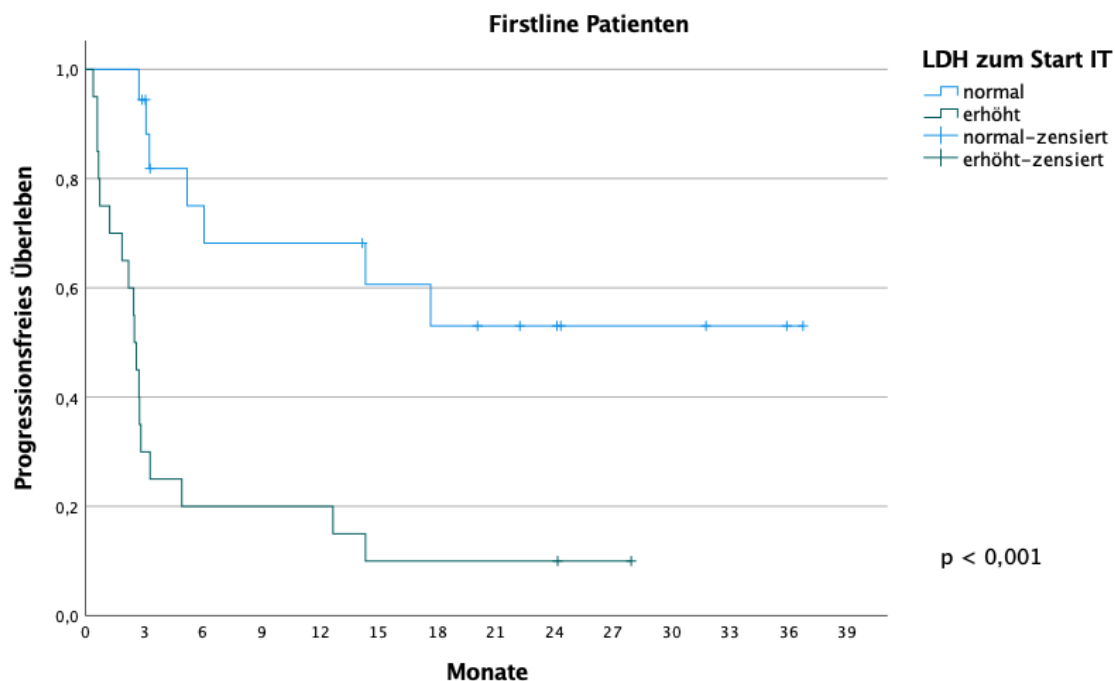


Abbildung 23 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach LDH-Wert bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 23 zeigt das progressionsfreie Überleben der Patienten, die eine kombinierte Immuntherapie in Erstlinie erhalten hatten, differenziert nach dem LDH-Wert bei Beginn der Therapie. Patienten mit einem normwertigen LDH-Wert zu Therapiebeginn wiesen ein deutlich besseres progressionsfreies Überleben auf als Patienten mit einem erhöhtem LDH-Wert. Das Zwei-Jahres-PFS lag bei Patienten mit normalem LDH-Wert bei 53 % (95 % KI: 27,2 - 79,0), während es bei Patienten mit erhöhtem LDH-Wert nur 10 % (95 % KI: 0 - 23,1) betrug. Das mediane PFS war in der Gruppe mit normwertigem LDH-Wert nicht erreicht, wohingegen Patienten mit erhöhtem LDH-Wert ein medianes PFS von lediglich 2,5 Monaten (95 % KI: 2,2 - 2,8) aufwiesen. (Nübel et al. 2023)

### 3.2.4.3 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach S100 Protein

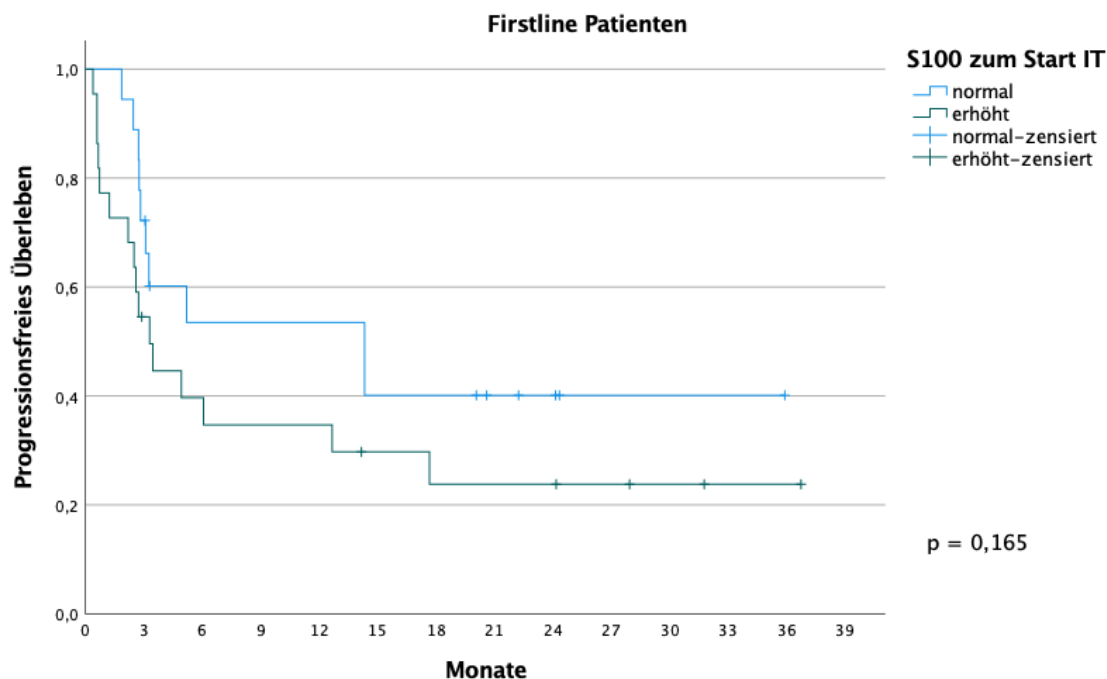


Abbildung 24 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach S100-Wert bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 24 stellt das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie dar, stratifiziert nach dem S100-Proteinwert bei Beginn der Immuntherapie. Patienten mit einem normwertigen S100-Protein wiesen eine Tendenz zu einem besseren progressionsfreien Überleben auf im Vergleich zu Patienten mit erhöhtem S100-Protein. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,165$ ). Das Zwei-Jahres-PFS betrug bei Patienten mit normalem S100-Proteinwert 40 % (95 % KI: 16,0 - 64,2), während es bei Patienten mit erhöhtem S100-Proteinwert 24 % (95 % KI: 5,0 - 42,6) erreichte. Das mediane PFS der Patienten mit normwertigem S100-Protein lag bei 14,3 Monaten (95 % KI: 1,06 - 27,6). Im Gegensatz dazu betrug das mediane PFS der

Patienten mit erhöhtem S100-Proteinwert lediglich 3,3 Monate (95 % KI: 2,04 - 4,56) (Nübel et al. 2023)

### 3.2.4.4 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach Metastasen Stadium

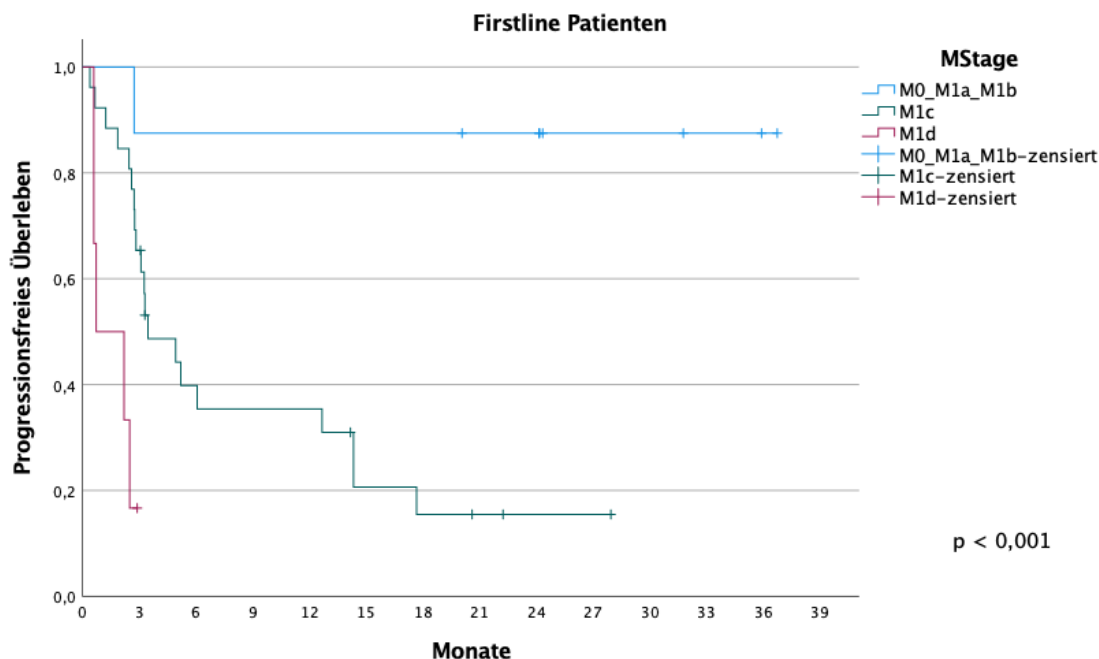


Abbildung 25 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach Metastasen Stadium bei Beginn der kombinierten ICI.

Modifiziert und veröffentlicht in Nübel et al. 2023.

Abbildung 25 zeigt das progressionsfreie Überleben der Patienten, die eine kombinierte Immuntherapie in Erstlinie erhielten, stratifiziert nach dem Metastasen-Stadium bei Beginn der Therapie. In unserer Kohorte zeigte sich, dass Patienten, die sich im Stadium M1c oder M1d befanden, ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben aufwiesen als Patienten in den Stadien M0, M1a oder M1b. Dieser Unterschied war hochsignifikant mit einem p-Wert von  $< 0,001$ .

Das Zwei-Jahres-PFS betrug 87,5 % (95 % KI: 64,6 - 100) bei Patienten im Stadium M0, M1a oder M1b. Im Vergleich dazu lag das Zwei-Jahres-PFS bei Patienten im Stadium M1c bei nur 15,5 % (95 % KI: 0,0 - 31,0). Bei Patienten im

Stadium M1d wurde kein Zwei-Jahres-PFS erreicht, da alle Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre einen Krankheitsprogress aufwiesen. (Nübel et al. 2023)  
Das mediane PFS war bei Patienten in den Stadien M0, M1a und M1b zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht. Im Stadium M1c betrug das mediane progressionsfreie Überleben 3,4 Monate (95 % KI: 0,94 - 6,0), während es im Stadium M1d lediglich 0,7 Monate (95 % KI: 0,0 - 2,65) betrug.

### 3.2.4.5 Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Erstlinientherapie nach Anzahl der ICI-Zyklen

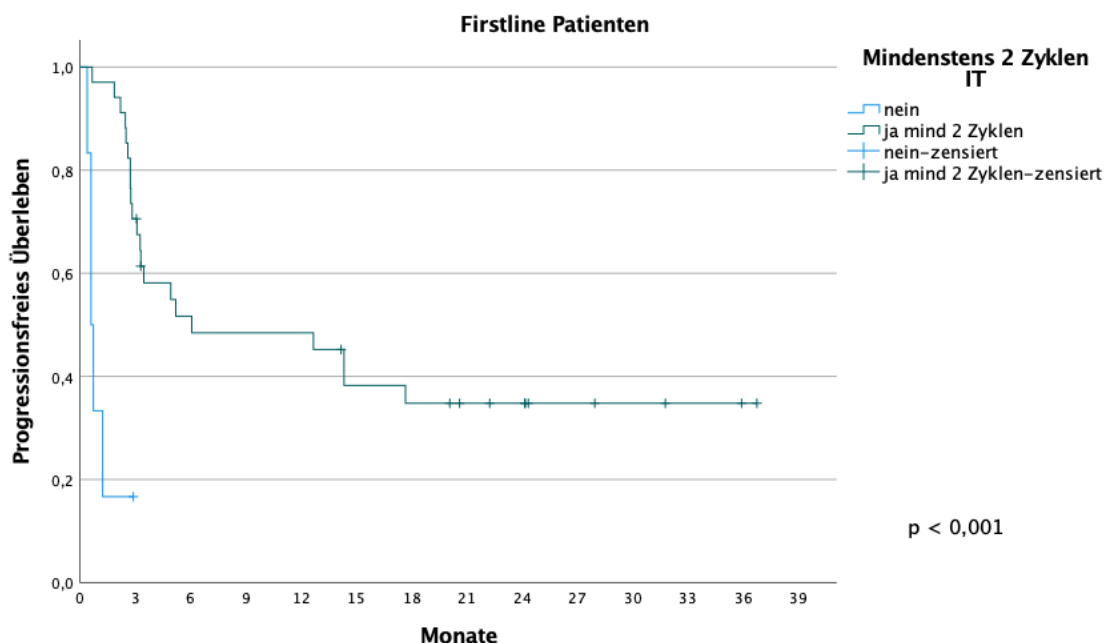


Abbildung 26 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Erstlinientherapie ab Beginn der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung, aufgeschlüsselt nach der Anzahl der ICI-Zyklen

Abbildung 26 zeigt das PFS der Patienten mit Erstlinientherapie, differenziert nach der Anzahl der erhaltenen Zyklen der Immuntherapie.

Patienten, die mindestens zwei Zyklen der kombinierten Immuntherapie erhalten hatten, wiesen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben auf als Patienten, die weniger als zwei Zyklen erhalten hatten. Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant mit einem p-Wert von  $< 0,001$ .

Das 24-Monats-PFS betrug in der Gruppe der Patienten mit mindestens zwei ICI-Zyklen knapp unter 40 %. In beiden Gruppen zeigte sich innerhalb der ersten sechs Monate eine hohe Rate an Krankheitsprogression. Das mediane PFS der Patienten, die nur einen Zyklus erhalten hatten, lag bei 0,6 Monaten (95 % KI: 0,33 - 0,87). Bei Patienten, die mindestens zwei Zyklen der Immuntherapie abgeschlossen hatten, betrug das mediane PFS 6,07 Monate (95 % KI: 0,0 - 15,47) (Nübel et al. 2023).

### **3.2.5 Therapie-assoziierte Nebenwirkungen der Patienten mit Erstlinientherapie**

In Tabelle 8 werden die therapie-assoziierten Nebenwirkungen der 40 Patienten aus der Erstlinien-Kohorte beschrieben. Insgesamt waren über 154 therapie-assoziierten Nebenwirkungen dokumentiert. Die am häufigsten genannte therapiebedingte Nebenwirkung war Abgeschlagenheit/ Fatigue, die bei mehr als 60 % der Patienten auftrat. Diarrhö war mit etwa einem Drittel der Patienten die zweithäufigste Nebenwirkung. Schmerzen, Übelkeit und Ekzeme traten jeweils bei etwa 25 % der Patienten auf. Acht Patienten litten unter Appetitlosigkeit und sieben Patienten zeigten Fieber oder Infektzeichen. Mehr als 10 % der Patienten entwickelten eine Hepatitis oder Hypophysitis als therapie-assoziierte Nebenwirkung. Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit oder Myositis waren hingegen selten. Erfreulicherweise wurde in dieser Kohorte kein Fall einer Myokarditis berichtet. (Nübel et al. 2023).

Tabelle 8 Therapie-assoziierte Nebenwirkungen der Patienten mit Erstlinientherapie

<b>CTCAE</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Gesamt</b>
Abgeschlagenheit	25	3	0	0	0	28
Durchfall	1	1	7	7	0	16
Schmerzen	1	8	2	1	0	12
Übelkeit	5	4	2	0	0	11
Hautausschlag	3	6	1	1	0	11
Juckreiz	2	4	2	1	0	9
Appetitverlust	7	1	0	0	0	8
Infekt und/ oder Fieber	0	5	1	1	0	7
Erbrechen	2	3	0	1	0	6

Fortsetzung Tabelle 8

CTCAE	1	2	3	4	5	Gesamt
Hepatitis	1	0	1	4	0	6
Hypophysitis	0	1	2	2	0	
Hypothyoidismus	0	4	1	0	0	5
Verstopfung	1	1	0	2	0	4
Hyperthyoidismus	0	3	1	0	0	4
Nephritis	0	0	2	2	0	4
Pankreatitis	0	1	0	2	0	3
Kopfschmerzen	1	2	0	0	0	3
Arthralgie	0	2	1	0	0	3
Atemnot	1	0	1	0	0	2
Sensible o/u motor. Störungen	1	0	1	0	0	2
Schwindel	1	1	0	0	0	2
Schlafstörungen	1	0	0	0	0	1
Trockener Mund	0	0	1	0	0	1
Myositis	0	0	1	0	0	1
Myokarditis	0	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>53</b>	<b>50</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>0</b>	<b>154</b>
<b>%</b>	<b>0,344</b>	<b>0,325</b>	<b>0,175</b>	<b>0,156</b>	<b>0</b>	

Diese Tabelle wurde bereits in (Nübel et al. 2023) publiziert.

Insgesamt waren 34,4 % der Nebenwirkungen als leicht (CTCAE Grad 1) eingestuft, 32,5 % als moderat (CTCAE Grad 2), 17,5 % als schwer (CTCAE Grad 3) und 15,6 % als lebensbedrohlich (CTCAE Grad 4). Es wurden keine

therapie-assoziierten Todesfälle (CTCAE Grad 5) dokumentiert. (Nübel et al. 2023).

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurde über ein Patientenkollektiv im fortgeschrittenen Stadium des malignen Melanoms untersucht, das im Zeitraum von März 2019 bis April 2020 eine kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab in gedrehter Dosierung begonnen hatte. Im Vergleich zu kontrollierten klinischen Studien, wie der CheckMate-511-Studie von Lebbé et al., zeigte sich die Tübinger Kohorte als weniger selektiert und damit als realitätsnäher. Beispielsweise wies die Tübinger Kohorte einen hohen Anteil an viszeralen und ZNS-Metastasierungen (M1c und M1d-Stadien, 83,6 %) sowie erhöhten LDH-Werten (55,75 %) zu Beginn der Therapie auf.

Ein weiteres Charakteristikum des Kollektivs war der Einschluss von Patienten mit seltenen Melanomsvarianten wie Aderhaut- und Schleimhautmelanomen. Auch dies unterscheidet sich deutlich von der Selektion vieler klinischer Studien, in denen diese Subtypen häufig ausgeschlossen werden.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde die Erstlinientherapie-Gruppe im Vergleich zur CheckMate-511-Studie von Lebbé et al. betrachtet. In der Tübinger Kohorte waren etwa 50 % der Patienten älter als 65 Jahre, während in der CheckMate-511-Studie 64 % der Patienten jünger als 65 Jahre waren. Etwa die Hälfte der Patienten in der Studie von Lebbé et al. war zu Beginn der Behandlung mit dem gedrehten Dosierungsschema in einem fernmetastasierten Stadium M0, M1a oder M1b eingestuft. In der Tübinger Kohorte befanden sich nur etwa 20 % der Patienten im fernmetastasierten Stadium M0, M1a oder M1b, während 80 % der Patienten im Stadium M1c und M1d eingestuft waren. In der CheckMate-511-Kohorte wiesen 57 % der Patienten normwertige LDH-Werte zu Beginn der Immuntherapie auf, während in der Tübinger Studienpopulation nur 45 % der Patienten normwertige LDH-Werte zu Beginn aufwiesen (Lebbé et al. 2019; Nübel et al. 2023).

In der CheckMate-511-Gruppe hatten 2 % der Patienten in der Vorgeschichte Hirnmetastasen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses jedoch nicht aktiv waren. Im Unterschied dazu wiesen in der Tübinger Population bei 15 % der Patienten aktive Hirnmetastasen zu Beginn der Immuntherapie auf. 67 % der

Patienten in der Tübinger Kohorte wiesen BRAF-V600-Wildtyp-Tumoren auf, während in der CheckMate-511-Studie der BRAF-V600-Status in beiden Studienarmen nahezu gleich verteilt war (48 % gegenüber 43 %) (Nübel et al. 2023).

In der CheckMate-511-Studie hatten 13 % der Patienten vor Beginn der gedrehten Immuntherapie eine andere systemische Vortherapie erhalten, was deutlich weniger war als in der Tübinger Kohorte. In der Tübinger Kohorte hatten etwa die Hälfte der Patienten zuvor eine andere systemische Behandlung erhalten. Die Tübinger Kohorte war somit „ungünstiger“ zusammengesetzt als die Kohorte der 511-Studie (Lebbé et al. 2019; Nübel et al. 2023).

Bezüglich des PD-L1-Status ist folgendes anzumerken: Dieser wurde in der CheckMate-511-Studie erhoben. In unserer Tübinger Studie war dies jedoch nicht der Fall. PD-L1 wurde an der Hautklinik Tübingen nicht standardmäßig bestimmt und konnte deshalb retrospektiv nicht nacherhoben werden, sodass kein Vergleich mit der CheckMate-511-Studie gezogen werden konnte (Lebbé et al. 2019; Nübel et al. 2023).

#### **4.2 Wirksamkeit der ICI mit gedrehter Dosierung**

Betrachtet man das Therapieansprechen der Gesamtkohorte in der Tübinger Studienpopulation, so zeigte sich eine Ansprechrate von 23 %. In der Erstlinientherapie-Gruppe lag die Ansprechrate deutlich höher, nämlich bei 32,5 %. Verglichen mit der CheckMate-511-Studie waren diese beiden Raten jedoch niedriger, da in der CheckMate-511-Studie die Ansprechrate bei 46 % lag. Ein möglicher Grund könnte darin liegen, dass in der Vergleichsstudie ein deutlich höherer Anteil an Erstlinienpatienten eingeschlossen wurde. In der Tübinger Kohorte lag der Anteil an Erstlinienpatienten bei 50 %, was bedeutete, dass jeder zweite Patient bereits eine vorangegangene Therapie erhalten hatte. In der CheckMate-511-Studie hatten lediglich 12,4 % der Patienten eine vorherige systemische Therapie erhalten (Nübel et al. 2023; Lebbe et al. 2021).

Ein weiterer Grund für die niedrigere Ansprech- und Krankheitskontrollrate könnte der höhere Anteil an BRAF-V600-Wildtyp-Tumoren in unserer Tübinger Kohorte gewesen sein. Dies liegt sicher auch daran, dass Aderhaut- und

Schleimhautmelanome eingeschlossen wurden; die eine geringere Mutationsrate aufweisen und in der Regel ohne BRAF-Mutation einhergehen (Newell et al. 2019). Es ist bekannt, dass diese Melanome ein geringeres Ansprechen auf ICI zeigen als BRAF-V600-mutierten Melanome (Moser et al. 2019; van Not et al. 2022). In der Checkmate-511-Studie lag der Anteil an BRAF-Wildtyp-Tumoren bei 48 %. In unserem Patientenkollektiv wiesen 67,1 % der Eine weitere Erklärung könnte darin liegen, dass in unserem Tübinger Patientenkollektiv auch Patienten mit Schleimhautmelanom, Aderhautmelanom sowie Patienten mit aktiven Hirnmetastasen einbezogen wurden, bei denen die Ansprechraten der kombinierten Immuntherapie im Allgemeinen niedriger sind (Yde et al. 2018; Wessely et al. 2020; Henon, Remon, and Hendriks 2020). Knapp ein Viertel aller Patienten aus dem Tübinger Patientenkollektiv hatte ein Melanom vom Typ eines Aderhaut- oder Schleimhautmelanoms.

Wie oben schon erwähnt, waren im Tübinger Patientenkollektiv mehr Patienten mit erhöhtem LDH-Wert zu Beginn der Immuntherapie. Auch dies könnte eine Erklärung für das geringere Ansprechen der Gesamtansprechrate und Krankheitskontrollrate sein. Denn darüber hinaus ist bekannt, dass eine normale LDH und ein normales Protein S100 zu Beginn der Therapie mit einem besseren Ergebnis einhergehen (Weide et al. 2012; Nübel et al. 2023).

#### **4.3 Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben**

In der Tübinger Gesamtkohorte zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 18 Monaten sowie ein medianes progressionsfreies Überleben von drei Monaten. In der Erstlinien-Gruppe war das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht erreicht. Das progressionsfreie Überleben lag bei fünf Monaten.

Werden die Ergebnisse des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens in der Erstlinien-Kohorte betrachtet, zeigt sich eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der CheckMate-511-Kohorte. Zum Beispiel lag die Zwei-Jahres-Überlebensrate in unserer Kohorte bei 66 %, das mediane Überleben wurde nicht erreicht und ist damit sehr ähnlich wie in der Checkmate-511-Kohorte. Bei Checkmate-511 Studie lag die Zwei-Jahres-

Überlebensrate bei 65 % und das mediane OS wurde ebenfalls nicht erreicht (Lebbé et al. 2019, (Nübel et al. 2023).

Für das gesamte Patientenkollektiv zeigte sich das mediane OS und PFS niedriger. Auch war das Therapieansprechen geringer als in der Checkmate-511-Studie. Gründe für das geringere Ansprechen in der Gesamtkohorte kann hier wieder die fortgeschrittenen Metastasen-Stadien-Patienten sein, der höhere Anteil an Patienten mit Schleimhaut- oder Aderhautmelanom sowie der höhere Anteil an Patienten mit Hirnmetastasen. (Nübel et al. 2023).

#### **4.4 Nebenwirkungen**

Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Arbeit die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen untersucht, die durch die kombinierte Immuntherapie hervorgerufen werden. Hierbei zeigte sich ebenfalls eine Vergleichbarkeit zur CheckMate-511-Studie. Die häufigsten Nebenwirkungen in der CheckMate-511-Studie waren Durchfall, Müdigkeit beziehungsweise Abgeschlagenheit sowie Pruritus, was auch in der Tübinger Kohorte beobachtet werden konnte. Dabei zeigten sich Schmerzen, Durchfall und Abgeschlagenheit als die häufigsten therapie-assoziierten Nebenwirkungen (Nübel et al. 2023).

Mehrere Studien berichten, dass die kombinierte Immuntherapie häufig mit gastrointestinalen, endokrinologischen und dermatologischen Nebenwirkungen verbunden ist, während Kardiotoxizität sehr selten auftritt (Darnell et al. 2020), (Kähler et al. 2016; Brunot et al. 2020; Wolchok et al. 2022; Lebbé et al. 2019; Choi and Chandra 2022; Choi and Lee 2020; Nübel et al. 2023). Auch diese Verteilung konnte für die Tübinger Kohorte beobachtet werden (Nübel et al. 2023).

In unserer Tübinger Studie konnten wir bei 82,5 % der Patienten behandlungsbedingte Nebenwirkungen feststellen. In der Checkmate-511-Studie betrug der Anteil etwa 86 %. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen des Grades 1 und 2 werden in der CheckMate-511-Studie nicht weiter aufgeschlüsselt (Nübel et al. 2023). Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 und 4 mit 33 % in unserer Tübinger Kohorte entspricht dem Arm mit der umgekehrten Dosierung der Kombination von Ipilimumab und Nivolumab in der CheckMate-

511-Studie. In dieser Studie traten bei etwa 34 % der Patienten unerwünschte Ereignisse des Grades 3 und 4 auf, wobei die Leber und der Dickdarm mit den klinischen Symptomen von Hepatitis und Colitis am stärksten betroffen waren (Nübel et al. 2023; Lebbe et al. 2021).

Daher sind unsere Tübinger Ergebnisse mit der Art der therapie-assoziierten Nebenwirkungen sowie die Häufigkeit nicht nur in Bezug auf den absoluten Prozentsatz, sondern auch in Bezug auf die betreffenden Organe gut mit denen von Lebbé et al. und anderen Studien vergleichbar (Weinstein et al. 2017; Nübel et al. 2023; Lebbe et al. 2021).

#### **4.5 Stärken und Schwächen dieser Arbeit**

Neben den für die Erstlinienkohorte recht ähnlichen Ergebnissen im Vergleich zu Lebbé et al. weist diese retrospektiv durchgeführte Tübinger Studie jedoch auch einige Limitationen auf. Ein Beispiel für eine Einschränkung ist, dass die unerwünschten Ereignisse erst im Nachhinein retrospektiv aus den Akten entnommen wurden und nicht wie unter Studienbedingungen direkt und umfassend in ein Berichtssystem eingegeben wurden. Somit blieben mitunter Fragen offen, die für eine exakte CTCAE-Klassifikation erforderlich gewesen wären. Bei einer Studiendokumentation wird so etwas nicht versäumt, da ansonsten keine umfassende Meldung erfolgen kann, die jedoch in aller Regel im Studienprotokoll genau vorgeschrieben ist. „Diese Dokumentation ist mit ziemlicher Sicherheit vollständig, wenn die therapie-assoziierte Nebenwirkung zu einer spezifischen Maßnahme wie einer Unterbrechung der Therapie oder einer Behandlung mit einem Immunsuppressivum führte. Wurde das Behandlungsregime unverändert fortgesetzt, weil die therapie-assoziierten Nebenwirkungen so mild waren oder noch unklar war, ob es sich überhaupt um therapie-assoziierte Nebenwirkungen handelte, konnte es passieren, dass die Dokumentation nicht so gründlich war und die Daten unvollständig blieben.“ (Nübel et al. 2023).

Zudem stellte die geringe Fallzahl von 79 Patienten eine weitere Limitation dieser Studie dar. Die Ergebnisse unserer Studie sollten in anderen klinischen Kohorten

mit einer höheren Anzahl an Melanompatienten aus der Praxis bestätigt werden (Nübel et al. 2023)

Auf der anderen Seite haben wir den Vorteil einer großen Kohorte, die von einem einzigen Zentrum behandelt wurde. Die Untersuchung erfolgte an einem einzigen Zentrum, was eine einheitliche Dokumentation und standardisierte Abläufe gewährleistete. Dies erleichterte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. So galten für alle Patienten die gleichen Staging- und Laborüberwachungsverfahren, was eine hohe Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der erhobenen Daten sicherstellte. Außerdem wurden alle Patienten von denselben Tumorboards und denselben Radiologen besprochen. Dies gewährleistete einen hohen Qualitätsstandard und eine hohe Expertise trotz des realen Umfelds (Nübel et al. 2023)

#### **4.6 Schlussfolgerung der Arbeit**

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der kombinierten Immuntherapie mit gedrehter Dosierung von Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG in einer realen Kohorte. Es konnte gezeigt werden, dass die umgekehrte Dosierung ein wirksames und sicheres Therapieregime bei fortgeschrittenem malignem Melanom im täglichen klinischen Einsatz darstellt. Die Nebenwirkungsrate von Grad 3 und 4 therapie-assoziierten Nebenwirkungen entspricht derjenigen der Studienpopulation der CheckMate-511-Studie, die eine signifikant niedrigere Rate im Vergleich zur Standarddosierung aufwies. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Erstlinienpatienten in unserer Studienkohorte dem der CheckMate-511-Studie entspricht (Nübel et al. 2023).

Aus diesen Gründen könnte das gedrehte Dosierungsschema mit Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG zukünftig einen wichtigen Therapieansatz darstellen. Insbesondere bei Patienten, bei denen die Standarddosierung große Bedenken bezüglich möglicher therapie-assoziiertes oder bereits manifester Nebenwirkungen verursacht. Dennoch ist abschließend anzumerken, dass das gedrehte Dosierungsschema für das fortgeschrittene maligne Melanom nicht

zugelassen ist und daher nur in ausgewählten Fällen eingesetzt werden sollte (Nübel et al. 2023).

## 5 Zusammenfassung

Für das fortgeschrittene, metastasierte Melanom mit nicht resektablen Metastasen stellt die kombinierte Immuncheckpoint-Inhibition mit Nivolumab und Ipilimumab die Therapie der Wahl dar. Allerdings ist die Standarddosierung von Ipilimumab 3 mg/ kg KG und Nivolumab 1 mg/ kg KG mit einer erheblichen Rate an behandlungsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen verbunden (59 % CTCAE Grad 3 - 4). Lebbé et al. konnte in der Checkmate-511-Studie zeigen, dass das umgedrehte Behandlungsschema mit Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG seltener zu therapie-assoziierten Ereignissen führt.

Das umgedrehte Schema wurde ebenfalls in der klinischen Praxis eingesetzt. „In dieser Studie wird über die Rate der therapie-assoziierten Nebenwirkungen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von 79 Patienten mit metastasiertem Melanom berichtet, die zwischen März 2019 und April 2020 mit der kombinierten ICI in gedrehter Dosierung begonnen haben“ (Nübel et al. 2023). Es wurden die Daten von 79 Patienten ausgewertet. 40 Patienten begannen mit der Erstlinientherapie, von denen 50 % einen erhöhten LDH-Ausgangswert aufwiesen. Die Krankheitskontrollrate dieser Patienten betrug 50 %. Die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 67 %. Bei etwa 33 % der Patienten zeigten sich behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder 4. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen sehr gut mit denen der CheckMate-511-Studie überein (Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate 65 %, Grad 3 - 4 immunbedingte Nebenwirkungen: 35 %).

Anhand dieser Daten zeigt sich, dass die kombinierte Immuntherapie mit gedrehter Dosierung von Ipilimumab 1 mg/ kg KG und Nivolumab 3 mg/ kg KG auch in einer realen Patientenpopulation ein effektives und gleichzeitig gut verträgliches Behandlungsschema für Patienten mit metastasiertem Melanom darstellt.

## 6 Literaturverzeichnis

- Agar, Nita, and Antony R. Young. 2005. 'Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage?', *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 571: 121-32.
- Arnold, M., D. Singh, M. Laversanne, J. Vignat, S. Vaccarella, F. Meheus, A. E. Cust, E. de Vries, D. C. Whiteman, and F. Bray. 2022. 'Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040', *JAMA Dermatol*, 158: 495-503.
- Ascierto, P. A., J. M. Kirkwood, J. J. Grob, E. Simeone, A. M. Grimaldi, M. Maio, G. Palmieri, A. Testori, F. M. Marincola, and N. Mozzillo. 2012. 'The role of BRAF V600 mutation in melanoma', *J Transl Med*, 10: 85.
- Balch, C. M., J. E. Gershenwald, S. J. Soong, J. F. Thompson, M. B. Atkins, D. R. Byrd, A. C. Buzaid, A. J. Cochran, D. G. Coit, S. Ding, A. M. Eggermont, K. T. Flaherty, P. A. Gimotty, J. M. Kirkwood, K. M. McMasters, M. C. Mihm, Jr., D. L. Morton, M. I. Ross, A. J. Sober, and V. K. Sondak. 2009. 'Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification', *J Clin Oncol*, 27: 6199-206.
- Brunot, A., J. J. Grob, G. Jeudy, F. Grange, B. Guillot, N. Kramkimel, L. Mortier, Y. Le Corre, F. F. Aubin, S. Mansard, C. Lebbé, A. Blom, H. Montaudie, D. Giacchero, S. Prey, D. Legoupil, A. Guyot, M. Amini-Adle, F. Granel-Brocard, N. Meyer, M. Dinulescu, J. Edeline, B. Campillo-Gimenez, and T. Lesimple. 2020. 'Association of Anti-Programmed Cell Death 1 Antibody Treatment With Risk of Recurrence of Toxic Effects After Immune-Related Adverse Events of Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma', *JAMA Dermatol*, 156: 982-86.
- Choi, J., and S. Y. Lee. 2020. 'Clinical Characteristics and Treatment of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors', *Immune Netw*, 20: e9.
- Choi, J. S., and S. Chandra. 2022. 'Targeted Therapy for Melanomas Without BRAF V600 Mutation', *Curr Oncol Rep*, 24: 1873-81.
- Darnell, E. P., M. J. Mooradian, E. N. Baruch, M. Yilmaz, and K. L. Reynolds. 2020. 'Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls', *Curr Oncol Rep*, 22: 39.
- de Vries, E., and J. W. Coebergh. 2004. 'Cutaneous malignant melanoma in Europe', *Eur J Cancer*, 40: 2355-66.
- Eigentler, Thomas, Corinna Mühlenbein, Markus Follmann, and Claus Garbe. 2017. 'S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms – Update 2015/2016, Kurzversion 2.0', *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15: e1-e41.
- Flaherty, K. T. 2023. 'A twenty year perspective on melanoma therapy', *Pigment Cell Melanoma Res*, 36: 563-75.
- Forde, P. M., K. Rock, G. Wilson, and K. J. O'Byrne. 2012. 'Ipilimumab-induced immune-related renal failure--a case report', *Anticancer Res*, 32: 4607-8.
- Friedrich, Susanne, and Klaus Kraywinkel. 2018. 'Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland', *Der Onkologe*, 24: 447-52.
- Garbe, C., T. Amaral, K. Peris, A. Hauschild, P. Arenberger, N. Basset-Seguín, L. Bastholt, V. Bataille, V. Del Marmol, B. Dréno, M. C. Fargnoli, A. M.

- Forsea, J. J. Grob, C. Hoeller, R. Kaufmann, N. Kelleners-Smeets, A. Lallas, C. Lebbé, B. Lytvynenko, J. Malvey, D. Moreno-Ramirez, P. Nathan, G. Pellacani, P. Saiag, A. J. Stratigos, A. C. J. Van Akkooi, R. Vieira, I. Zalaudek, and P. Lorigan. 2022. 'European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022', *Eur J Cancer*, 170: 256-84.
- Garbe, C., T. K. Eigentler, U. Keilholz, A. Hauschild, and J. M. Kirkwood. 2011. 'Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects', *Oncologist*, 16: 5-24.
- Garibyan, Lilit, and David E. Fisher. 2010. 'How Sunlight Causes Melanoma', *Current Oncology Reports*, 12: 319-26.
- Hagen, B., and V. A. Trinh. 2014. 'Managing Side Effects of Vemurafenib Therapy for Advanced Melanoma', *J Adv Pract Oncol*, 5: 400-10.
- Hauschild, A., F. Rosien, and S. Lischner. 2003. 'Surgical standards in the primary care of melanoma patients', *Onkologie*, 26: 218-22.
- Henon, C., J. Remon, and L. E. Hendriks. 2020. 'Combination treatments with immunotherapy in brain metastases patients', *Future Oncol*, 16: 1691-705.
- Hodi, F. S., S. J. O'Day, D. F. McDermott, R. W. Weber, J. A. Sosman, J. B. Haanen, R. Gonzalez, C. Robert, D. Schadendorf, J. C. Hassel, W. Akerley, A. J. van den Eertwegh, J. Lutzky, P. Lorigan, J. M. Vaubel, G. P. Linette, D. Hogg, C. H. Ottensmeier, C. Lebbé, C. Peschel, I. Quirt, J. I. Clark, J. D. Wolchok, J. S. Weber, J. Tian, M. J. Yellin, G. M. Nichol, A. Hoos, and W. J. Urba. 2010. 'Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma', *N Engl J Med*, 363: 711-23.
- Hofmann, L., A. Forschner, C. Loquai, S. M. Goldinger, L. Zimmer, S. Ugurel, M. I. Schmidgen, R. Gutzmer, J. S. Utikal, D. Göppner, J. C. Hassel, F. Meier, J. K. Tietze, I. Thomas, C. Weishaupt, M. Leverkus, R. Wahl, U. Dietrich, C. Garbe, M. C. Kirchberger, T. Eigentler, C. Berking, A. Gesierich, A. M. Krackhardt, D. Schadendorf, G. Schuler, R. Dummer, and L. M. Heinzerling. 2016. 'Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy', *Eur J Cancer*, 60: 190-209.
- Johnson, D. B., and J. A. Sosman. 2015. 'Therapeutic Advances and Treatment Options in Metastatic Melanoma', *JAMA Oncol*, 1: 380-6.
- Kähler, K. C., J. C. Hassel, L. Heinzerling, C. Loquai, R. Mössner, S. Ugurel, L. Zimmer, and R. Gutzmer. 2016. 'Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma', *J Dtsch Dermatol Ges*, 14: 662-81.
- Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J. J. Grob, C. L. Cowey, C. D. Lao, D. Schadendorf, R. Dummer, M. Smylie, P. Rutkowski, P. F. Ferrucci, A. Hill, J. Wagstaff, M. S. Carlino, J. B. Haanen, M. Maio, I. Marquez-Rodas, G. A. McArthur, P. A. Ascierto, G. V. Long, M. K. Callahan, M. A. Postow, K. Grossmann, M. Sznol, B. Dreno, L. Bastholt, A. Yang, L. M. Rollin, C. Horak, F. S. Hodi, and J. D. Wolchok. 2015. 'Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma', *N Engl J Med*, 373: 23-34.

- Lasithiotakis, K. G., U. Leiter, R. Gorkiewicz, T. Eigentler, H. Breuninger, G. Metzler, W. Strobel, and C. Garbe. 2006. 'The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003', *Cancer*, 107: 1331-9.
- Lebbé, C., N. Meyer, L. Mortier, I. Marquez-Rodas, C. Robert, P. Rutkowski, A. M. Menzies, T. Eigentler, P. A. Ascierto, M. Smylie, D. Schadendorf, M. Ajaz, I. M. Svane, R. Gonzalez, L. Rollin, J. Lord-Bessen, A. Saci, E. Grigoryeva, and J. Pigozzo. 2019. 'Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial', *J Clin Oncol*, 37: 867-75.
- Lebbe, Celeste, Nicolas Meyer, Laurent Mortier, Ivan Marquez-Rodas, Caroline Robert, Piotr Rutkowski, Marcus O. Butler, Thomas Eigentler, Alexander M. Menzies, Michael Smylie, Ana Maria Arance, Paolo Antonio Ascierto, Inge Marie Svane, Mazhar Ajaz, Nikhil I. Khushalani, Maurice Lobo, Jesus Zoco, and Jacopo Pigozzo. 2021. 'Two dosing regimens of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for advanced (adv) melanoma: Three-year results of CheckMate 511', *Journal of Clinical Oncology*, 39: 9516-16.
- Leiter, U., U. Keim, and C. Garbe. 2020. 'Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019', *Adv Exp Med Biol*, 1268: 123-39.
- Linos, E., S. M. Swetter, M. G. Cockburn, G. A. Colditz, and C. A. Clarke. 2009. 'Increasing burden of melanoma in the United States', *J Invest Dermatol*, 129: 1666-74.
- Long, G. V., A. Hauschild, M. Santinami, V. Atkinson, M. Mandalà, V. Chiarion-Sileni, J. Larkin, M. Nyakas, C. Dutriaux, A. Haydon, C. Robert, L. Mortier, J. Schachter, D. Schadendorf, T. Lesimple, R. Plummer, R. Ji, P. Zhang, B. Mookerjee, J. Legos, R. Kefford, R. Dummer, and J. M. Kirkwood. 2017. 'Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma', *N Engl J Med*, 377: 1813-23.
- Long, G. V., A. M. Menzies, A. M. Nagrial, L. E. Haydu, A. L. Hamilton, G. J. Mann, T. M. Hughes, J. F. Thompson, R. A. Scolyer, and R. F. Kefford. 2011. 'Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma', *J Clin Oncol*, 29: 1239-46.
- Long, Georgina V., Jason J. Luke, Muhammad A. Khattak, Luis de la Cruz Merino, Michele Del Vecchio, Piotr Rutkowski, Francesco Spagnolo, Jacek Mackiewicz, Vanna Chiarion-Sileni, John M. Kirkwood, Caroline Robert, Jean-Jacques Grob, Federica de Galitiis, Dirk Schadendorf, Matteo S. Carlino, Peter Mohr, Reinhard Dummer, Jeffrey E. Gershenwald, Charles H. Yoon, Xi Lawrence Wu, Mizuho Fukunaga-Kalabis, Clemens Krepler, Alexander M. M. Eggermont, and Paolo A. Ascierto. 2022. 'Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial', *The Lancet Oncology*, 23: 1378-88.
- Luke, J. J., P. A. Ascierto, M. A. Khattak, L. de la Cruz Merino, M. Del Vecchio, P. Rutkowski, F. Spagnolo, J. Mackiewicz, V. Chiarion-Sileni, J. M. Kirkwood, C. Robert, J. J. Grob, F. de Galitiis, D. Schadendorf, M. S.

- Carlino, X. L. Wu, M. Fukunaga-Kalabis, C. Krepler, A. M. M. Eggermont, and G. V. Long. 2024. 'Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study', *J Clin Oncol*, 42: 1619-24.
- Lyon, Alexander R., Nadia Yousaf, Nicolò M. L. Battisti, Javid Moslehi, and James Larkin. 2018. 'Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity', *The Lancet Oncology*, 19: e447-e58.
- Mackie, R. M., A. Hauschild, and A. M. Eggermont. 2009. 'Epidemiology of invasive cutaneous melanoma', *Ann Oncol*, 20 Suppl 6: vi1-7.
- Mellman, I., G. Coukos, and G. Dranoff. 2011. 'Cancer immunotherapy comes of age', *Nature*, 480: 480-9.
- Morgese, Francesca, Caterina Sampaolesi, Mariangela Torniai, Alessandro Conti, Nicoletta Ranallo, Alfredo Giacchetti, Stefano Serresi, Azzurra Onofri, Michela Burattini, Giuseppe Ricotti, and Rossana Berardi. 2020. 'Gender Differences and Outcomes in Melanoma Patients', *Oncology and Therapy*, 8: 103-14.
- Moser, Justin C., Danli Chen, Siwen Hu-Lieskovan, Kenneth F. Grossmann, Shiven Patel, Sarah V. Colonna, Jian Ying, and John R. Hynstrom. 2019. 'Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab', *Cancer Medicine*, 8: 7637-43.
- Newell, F., Y. Kong, J. S. Wilmott, P. A. Johansson, P. M. Ferguson, C. Cui, Z. Li, S. H. Kazakoff, H. Burke, T. J. Dodds, A. M. Patch, K. Nones, V. Tembe, P. Shang, L. van der Weyden, K. Wong, O. Holmes, S. Lo, C. Leonard, S. Wood, Q. Xu, R. V. Rawson, P. Mukhopadhyay, R. Dummer, M. P. Levesque, G. Jönsson, X. Wang, I. Yeh, H. Wu, N. Joseph, B. C. Bastian, G. V. Long, A. J. Spillane, K. F. Shannon, J. F. Thompson, R. P. M. Saw, D. J. Adams, L. Si, J. V. Pearson, N. K. Hayward, N. Waddell, G. J. Mann, J. Guo, and R. A. Scolyer. 2019. 'Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets', *Nat Commun*, 10: 3163.
- Nübel, C., T. Amaral, U. Leiter, L. Flatz, and A. Forschner. 2023. 'Outcome and treatment-related adverse events of combined immune checkpoint inhibition with flipped dosing in a real-world cohort of 79 patients with metastasized melanoma', *Front Oncol*, 13: 1256800.
- Oliveira, C., B. Mainoli, G. S. Duarte, T. Machado, R. G. Tinoco, M. Esperança-Martins, J. J. Ferreira, and J. Costa. 2024. 'Immune-related serious adverse events with immune checkpoint inhibitors: Systematic review and network meta-analysis', *Eur J Clin Pharmacol*.
- Pardoll, D. M. 2012. 'The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy', *Nat Rev Cancer*, 12: 252-64.
- Peggs, K. S., S. A. Quezada, A. J. Korman, and J. P. Allison. 2006. 'Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy', *Curr Opin Immunol*, 18: 206-13.
- Postow, M. A., J. Chesney, A. C. Pavlick, C. Robert, K. Grossmann, D. McDermott, G. P. Linette, N. Meyer, J. K. Giguere, S. S. Agarwala, M. Shaheen, M. S. Ernstoff, D. Minor, A. K. Salama, M. Taylor, P. A. Ott, L.

- M. Rollin, C. Horak, P. Gagnier, J. D. Wolchok, and F. S. Hodi. 2015. 'Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma', *N Engl J Med*, 372: 2006-17.
- Rastrelli, M., S. Tropea, C. R. Rossi, and M. Alaibac. 2014. 'Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification', *In Vivo*, 28: 1005-11.
- Remash, D., D. S. Prince, C. McKenzie, S. I. Strasser, S. Kao, and K. Liu. 2021. 'Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review', *World J Gastroenterol*, 27: 5376-91.
- Robert, C., L. Thomas, I. Bondarenko, S. O'Day, J. Weber, C. Garbe, C. Lebbe, J. F. Baurain, A. Testori, J. J. Grob, N. Davidson, J. Richards, M. Maio, A. Hauschild, W. H. Miller, Jr., P. Gascon, M. Lotem, K. Harmankaya, R. Ibrahim, S. Francis, T. T. Chen, R. Humphrey, A. Hoos, and J. D. Wolchok. 2011. 'Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma', *N Engl J Med*, 364: 2517-26.
- Sadeghi Rad, H., J. Monkman, M. E. Warkiani, R. Ladwa, K. O'Byrne, N. Rezaei, and A. Kulasinghe. 2021. 'Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy', *Med Res Rev*, 41: 1474-98.
- Sasse, A. D., E. C. Sasse, L. G. Clark, L. Ulloa, and O. A. Clark. 2007. 'Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma', *Cochrane Database Syst Rev*: CD005413.
- Schadendorf, D., J. D. Wolchok, F. S. Hodi, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, P. Rutkowski, J. J. Grob, C. L. Cowey, C. D. Lao, J. Chesney, C. Robert, K. Grossmann, D. McDermott, D. Walker, R. Bhore, J. Larkin, and M. A. Postow. 2017. 'Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials', *J Clin Oncol*, 35: 3807-14.
- Schwartz, J. D. 2010. 'Diarrhea from ipilimumab in melanoma', *N Engl J Med*, 363: 2262; author reply 62-3.
- Situm, M., M. Buljan, M. Kolić, and M. Vučić. 2014. 'Melanoma--clinical, dermatoscopic, and histopathological morphological characteristics', *Acta Dermatovenerol Croat*, 22: 1-12.
- Topalian, S. L., F. S. Hodi, J. R. Brahmer, S. N. Gettinger, D. C. Smith, D. F. McDermott, J. D. Powderly, R. D. Carvajal, J. A. Sosman, M. B. Atkins, P. D. Leming, D. R. Spigel, S. J. Antonia, L. Horn, C. G. Drake, D. M. Pardoll, L. Chen, W. H. Sharfman, R. A. Anders, J. M. Taube, T. L. McMiller, H. Xu, A. J. Korman, M. Jure-Kunkel, S. Agrawal, D. McDonald, G. D. Kollia, A. Gupta, J. M. Wigginton, and M. Sznol. 2012. 'Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer', *N Engl J Med*, 366: 2443-54.
- Trotti, A., A. D. Colevas, A. Setser, V. Rusch, D. Jaques, V. Budach, C. Langer, B. Murphy, R. Cumberlin, C. N. Coleman, and P. Rubin. 2003. 'CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment', *Semin Radiat Oncol*, 13: 176-81.
- Tumeh, P. C., C. L. Harview, J. H. Yearley, I. P. Shintaku, E. J. Taylor, L. Robert, B. Chmielowski, M. Spasic, G. Henry, V. Ciobanu, A. N. West, M.

- Carmona, C. Kivork, E. Seja, G. Cherry, A. J. Gutierrez, T. R. Grogan, C. Mateus, G. Tomasic, J. A. Glaspy, R. O. Emerson, H. Robins, R. H. Pierce, D. A. Elashoff, C. Robert, and A. Ribas. 2014. 'PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance', *Nature*, 515: 568-71.
- Ugurel, S., J. Röhmel, P. A. Ascierto, J. C. Becker, K. T. Flaherty, J. J. Grob, A. Hauschild, J. Larkin, E. Livingstone, G. V. Long, P. Lorigan, G. A. McArthur, A. Ribas, C. Robert, L. Zimmer, D. Schadendorf, and C. Garbe. 2020. 'Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019', *Eur J Cancer*, 130: 126-38.
- van Not, O. J., W. A. M. Blokx, A. J. M. van den Eertwegh, M. M. de Meza, J. B. Haanen, C. U. Blank, M. J. B. Aarts, Fwpj van den Berkmortel, J. W. B. de Groot, G. A. P. Hospers, E. Kapiteijn, D. Piersma, R. S. van Rijn, M. Stevense-den Boer, A. A. M. van der Veldt, M. J. Boers-Sonderen, A. M. L. Jansen, Mwjm Wouters, and K. P. M. Suijkerbuijk. 2022. 'BRAF and NRAS Mutation Status and Response to Checkpoint Inhibition in Advanced Melanoma', *JCO Precis Oncol*, 6: e2200018.
- Wang, D. Y., J. E. Salem, J. V. Cohen, S. Chandra, C. Menzer, F. Ye, S. Zhao, S. Das, K. E. Beckermann, L. Ha, W. K. Rathmell, K. K. Ancell, J. M. Balko, C. Bowman, E. J. Davis, D. D. Chism, L. Horn, G. V. Long, M. S. Carlino, B. Lebrun-Vignes, Z. Eroglu, J. C. Hassel, A. M. Menzies, J. A. Sosman, R. J. Sullivan, J. J. Mosehi, and D. B. Johnson. 2018. 'Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis', *JAMA Oncol*, 4: 1721-28.
- Weide, B., M. Elsässer, P. Büttner, A. Pflugfelder, U. Leiter, T. K. Eigentler, J. Bauer, M. Witte, F. Meier, and C. Garbe. 2012. 'Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis', *Br J Cancer*, 107: 422-8.
- Weinstein, A., R. A. Gordon, M. K. Kasler, M. Burke, S. Ranjan, J. Hodgetts, V. Reed, Y. Shames, N. Prempeh-Keteku, and K. Lingard. 2017. 'Understanding and Managing Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma', *J Adv Pract Oncol*, 8: 58-72.
- Weinstock, M. A., G. A. Colditz, W. C. Willett, M. J. Stampfer, B. R. Bronstein, M. C. Mihm, Jr., and F. E. Speizer. 1989. 'Nonfamilial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age', *Pediatrics*, 84: 199-204.
- Weiss, S. A., J. D. Wolchok, and M. Sznol. 2019. 'Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes', *Clin Cancer Res*, 25: 5191-201.
- Wessely, A., T. Steeb, M. Erdmann, L. Heinzerling, J. Vera, M. Schlaak, C. Berking, and M. V. Heppt. 2020. 'The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma', *Int J Mol Sci*, 21.
- Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, P. Rutkowski, J. J. Grob, C. L. Cowey, C. D. Lao, J. Wagstaff, D. Schadendorf, P. F. Ferrucci, M. Smylie, R. Dummer, A. Hill, D. Hogg, J. Haanen, M. S. Carlino, O. Bechter, M. Maio, I. Marquez-Rodas, M. Guidoboni, G. McArthur, C. Lebbé, P. A. Ascierto, G. V. Long, J. Cebon, J. Sosman, M. A. Postow,

- M. K. Callahan, D. Walker, L. Rollin, R. Bhore, F. S. Hodi, and J. Larkin. 2017a. 'Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma', *N Engl J Med*, 377: 1345-56.
- Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, P. Rutkowski, C. L. Cowey, D. Schadendorf, J. Wagstaff, P. Queirolo, R. Dummer, M. O. Butler, A. G. Hill, M. A. Postow, C. Gaudy-Marqueste, T. Medina, C. D. Lao, J. Walker, I. Márquez-Rodas, Jbag Haanen, M. Guidoboni, M. Maio, P. Schöffski, M. S. Carlino, S. Sandhu, C. Lebbé, P. A. Ascierto, G. V. Long, C. Ritchings, A. Nassar, M. Askelson, M. P. Benito, W. Wang, F. S. Hodi, and J. Larkin. 2025. 'Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma', *N Engl J Med*, 392: 11-22.
- Wolchok, J. D., B. Neyns, G. Linette, S. Negrier, J. Lutzky, L. Thomas, W. Waterfield, D. Schadendorf, M. Smylie, T. Guthrie, Jr., J. J. Grob, J. Chesney, K. Chin, K. Chen, A. Hoos, S. J. O'Day, and C. Lebbé. 2010. 'Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study', *Lancet Oncol*, 11: 155-64.
- Wolchok, Jedd D., Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean-Jacques Grob, Piotr Rutkowski, Christopher D. Lao, C. Lance Cowey, Dirk Schadendorf, John Wagstaff, Reinhard Dummer, Pier Francesco Ferrucci, Michael Smylie, Marcus O. Butler, Andrew Hill, Ivan Márquez-Rodas, John B. A. G. Haanen, Massimo Guidoboni, Michele Maio, Patrick Schöffski, Matteo S. Carlino, Céleste Lebbé, Grant McArthur, Paolo A. Ascierto, Gregory A. Daniels, Georgina V. Long, Tuba Bas, Corey Ritchings, James Larkin, and F. Stephen Hodi. 2022. 'Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma', *Journal of Clinical Oncology*, 40: 127-37.
- Wolchok, Jedd D., Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Piotr Rutkowski, Jean-Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, John Wagstaff, Dirk Schadendorf, Pier F. Ferrucci, Michael Smylie, Reinhard Dummer, Andrew Hill, David Hogg, John Haanen, Matteo S. Carlino, Oliver Bechter, Michele Maio, Ivan Marquez-Rodas, Massimo Guidoboni, Grant McArthur, Celeste Lebbé, Paolo A. Ascierto, Georgina V. Long, Jonathan Cebon, Jeffrey Sosman, Michael A. Postow, Margaret K. Callahan, Dana Walker, Linda Rollin, Rafia Bhore, F. Stephen Hodi, and James Larkin. 2017b. 'Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma', *New England Journal of Medicine*, 377: 1345-56.
- Yde, S. S., P. Sjoegren, M. Heje, and L. B. Stolle. 2018. 'Mucosal Melanoma: a Literature Review', *Curr Oncol Rep*, 20: 28.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde von mir an der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Andrea Forschner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Andrea Forschner in Zusammenarbeit mit mir.

Die Datenerhebung und Auswertung der Daten wurden von mir durchgeführt. Die Ergebnisse der Auswertungen wurden von mir sowohl in Textform, tabellarisch und grafisch zusammengetragen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Andrea Forschner eigenständig durch mich. Zudem erfolgte eine Supervision der statistischen Auswertung durch Frau Dr. Ulrike Keim.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 04.06.2025

Charlotte Nübel

## 8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden publiziert:

Nübel C, Amaral T, Leiter U, Flatz L, Forschner A. Outcome and treatment-related adverse events of combined immune checkpoint inhibition with flipped dosing in a real-world cohort of 79 patients with metastasized melanoma. *Front Oncol.* 2023 Nov 30;13:1256800. doi: 10.3389/fonc.2023.1256800. PMID: 38098509; PMCID: PMC10720648.

## **9 Danksagung**

Mein allergrößter Dank gebührt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Andrea Forscher für die hervorragende Betreuung, ihrer ständigen Erreichbarkeit zu jeder Tageszeit, ihren warmen Worten, konstruktiven Vorschlägen und ihrer enormen Unterstützung in allen Bereichen bei meiner Doktorarbeit und der Publikation.

Ich möchte mich bei meinen Eltern bedanken, die mich bei meinem Medizinstudium immer bedingungslos unterstützt haben und ohne sie, mein Medizinstudium und diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre.

Darüber hinaus möchte ich mich auch bei meiner Schwester Barbara für die Anmerkungen und konstruktiven Verbesserungsvorschläge für diese Arbeit bedanken