

Onkologie 2023 · 29:692–699
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01370-5>
 Angenommen: 22. Mai 2023
 Online publiziert: 5. Juli 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2023



Therapienebenwirkungen, Lebensqualität und Therapieadhärenz von Melanompatient:innen unter medikamentöser Therapie

Ann-Sophie Bohne · Katharina C. Kähler

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

In diesem Beitrag

- Nebenwirkungen unter systemischer Therapie
Zielgerichtete Therapie · Immuncheckpointinhibitoren
- Lebensqualität während der Therapie
- Patientenwünsche und Therapieadhärenz

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel der Arbeit: Die Therapie des malignen Melanoms hat sich durch die Zulassung der zielgerichteten Therapie und Immuncheckpointinhibitoren (ICI) deutlich verändert. Beide Therapieformen gehen mit einem spezifischen Nebenwirkungsspektrum einher. Sowohl Nebenwirkungen als auch eine systemische Therapie können die Lebensqualität von Patient:innen beeinträchtigen. Eine verschlechterte Lebensqualität wiederum kann zu einer schlechteren Therapieadhärenz führen. Im vorliegenden Beitrag wird die aktuelle Datenlage dargestellt.

Methodik: Nebenwirkungen, die unter der systemischen Therapie des malignen Melanoms in der adjuvanten Situation und in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation auftreten können, unterscheiden sich je nach eingesetzter Substanzklasse. Unter zielgerichteter Therapie treten v. a. gastrointestinale, kardiovaskuläre, muskuloskeletale, kutane und okuläre Nebenwirkungen sowie Fieber auf. Diese Nebenwirkungen sistieren häufig nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie. Unter ICI-Therapie treten autoimmune Nebenwirkungen auf, die prinzipiell alle Organsysteme betreffen können und u. U. chronisch oder nicht reversibel sein können. Insbesondere in der Situation, in der beide Therapieformen infrage kommen, ist die Kenntnis der Bedürfnisse der Patient:innen für eine gemeinsame Entscheidungsfindung essenziell.

Ergebnisse: Da bisher die Lebensqualität nur bedingt standardisiert und damit vergleichbar in Studienprotokollen berücksichtigt wird, sollte dies zukünftig erfolgen, um neue Therapieoptionen auch unter diesem Aspekt vergleichen und bewerten zu können. Dies gilt v. a., da das Auftreten von Nebenwirkungen die Lebensqualität von Patient:innen je nach Verlauf der Nebenwirkung in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst.

Schlussfolgerung: Entscheidend für eine gute Therapieadhärenz der Patient:innen ist, dass individuelle Wünsche an eine Therapie berücksichtigt werden. Melanompatient:innen legen großen Wert auf das Gesamtansprechen auf eine Therapie, jedoch nicht um jeden Preis, wenn sie dabei schwerere Nebenwirkungen in Kauf nehmen müssen. Dagegen legen behandelnde Onkolog:innen den größten Wert auf Nebenwirkungen und bewerten das Therapieansprechen nachrangig. Dabei beeinflussen Vorerkrankungen die Präferenz der Patient:innen. Ob Patient:innen ICI- oder zielgerichtete Therapie präferieren, ist derzeit unzureichend untersucht, wobei auch die Darreichungsform die Therapieadhärenz beeinflusst.

Schlüsselwörter

Antitumorale Therapie · Nebenwirkungen · Immuncheckpointinhibitoren · Zielgerichtete Therapie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die therapeutischen Optionen des malignen Melanoms, sowohl in der adjuvanten Therapiesituation als auch im metastasierten Erkrankungsstadium, haben sich in den letzten Jahren durch die sog. zielgerichtete Therapie und die Immuncheckpointinhibition dramatisch verändert. Beide Substanzklassen gehen mit einem spezifischen Nebenwirkungsspektrum einher. Gleichzeitig können schwerwiegende Nebenwirkungen die Lebensqualität (LQ) situativ stärker beeinflussen als die Symptome der Tumorerkrankung. Die LQ, die Erkrankungssituation, in der die jeweiligen Therapien eingesetzt werden, und auch das adjuvante oder palliative Therapiesetting beeinflussen die Adhärenz der Patient:innen gleichermaßen.

Nebenwirkungen unter systemischer Therapie

Das Nebenwirkungsspektrum in der Therapie des malignen Melanoms sowohl in der adjuvanten Therapiesituation als auch in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium wird maßgeblich von dem entsprechenden Wirkmechanismus bestimmt. Grundlegend kann bei der Therapie und den damit verbundenen Nebenwirkungen unterschieden werden zwischen der sog. zielgerichteten Therapie, z. B. BRAF- und MEK-Inhibitoren, und Immuncheckpointinhibitoren (ICI), wie PD-1-Antikörper ± CTLA4-Antikörper.

Zielgerichtete Therapie

In der zielgerichteten Therapie, die in der Therapie des malignen Melanoms hauptsächlich in der Kombination eines BRAF-Inhibitors (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib) und eines MEK-Inhibitors (Cobimetinib, Trametinib, Binimetinib) eingesetzt wird, können einige Nebenwirkungen einem spezifischen Organsystem zugeordnet werden, wohingegen andere Nebenwirkungen eher organsystemübergreifend verstanden werden.

Häufig auftretende kutane Nebenwirkungen umfassen Hautausschlag, Pruritus, Xerosis cutis, Erytheme, Alopezie, Keratosis pilaris und palmoplantare Erythrodyästhesie [14]. Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen wie die toxische

epidermale Nekrolyse und das DRESS-Syndrom („drug rash with eosinophilia and systemic symptoms“) werden vergleichsweise selten beobachtet [14]. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Obstipation treten mit variierender Häufigkeit auf [14]. Eine Manifestation der Nebenwirkungen im muskuloskeletalen System kann sich durch Arthralgien, Schmerzen in einer Extremität und Myalgien äußern [14]. Nebenwirkungsbedingte Affektionen des Herz-Kreislauf-Systems können durch eine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit, eine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und Hypertonie auffallen [14]. Des Weiteren können okuläre Nebenwirkungen unter zielgerichteter Therapie auftreten, wie beispielsweise eine seröse Chorioretinopathie und Netzhautablösung [14]. Unter zielgerichteter Therapie treten häufig Laborveränderungen auf, die eines engmaschigen Monitorings bedürfen, um Schäden an den entsprechenden Organsystemen frühzeitig zu erkennen; sie umfassen: eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT/GPT), Aspartat-Aminotransferase (AST/GOT), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), alkalischen Phosphatase (AP), Kreatinkinase (CK), Kreatinin sowie das Auftreten einer Anämie [14]. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist in **Tab. 1**, angelehnt an die Publikation von Heinzerling et al. [14], dargestellt.

» Schwere kutane Nebenwirkungen wie toxische epidermale Nekrolyse und DRESS-Syndrom sind eher selten

Organsystemübergreifende Nebenwirkungen umfassen Fatigue, Asthenie, Fieber, Kopfschmerzen und periphere Ödeme [14]. Insbesondere die Abgrenzung von arzneimittelbedingtem Fieber und Fieber im Rahmen eines Infekts kann eine differenzialdiagnostische Herausforderung darstellen. Als potenzieller Prädiktor für das Auftreten einer Pyrexie unter BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie wird von Schaefer et al. ein Score aus Thrombozyten (abfallend), Leukozyten (abfallend), C-reaktivem Protein (CRP, steigend), Laktatdehydrogenase (LDH, steigend) vorge-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Häufigkeit ausgewählter Nebenwirkungen unter kombinierter, zielgerichteter Therapie [14]		
Betroffenes Organsystem	Nebenwirkung/Symptom	Häufigkeit (alle Grade; %)
Organsystembezogene Nebenwirkung		
Haut	Hautausschlag	14–39
	Pruritus	10–20
	Xerosis cutis	9–15
	Erytheme	7–11
	Alopezie	7–17
Gastrointestinaltrakt	Übelkeit	36–43
	Erbrechen	26–31
	Diarrhö	34–61
	Obstipation	11–22
Muskuloskeletal	Arthralgien	26–38
	Schmerzen in Extremität	11–13
	Myalgien	14–19
	Erhöhung CK	3–35
Herz-Kreislauf-System	QTc-Zeit Verlängerung	1–5
	Reduktion LVEF	6–12
	Hypertonie	11–29
Augen	Chorioretinopathie	1–13
	Netzhautablösung	8–9
Leber	Erhöhung ALT/GPT	11–26
	Erhöhung AST/GOT	8–24
	Erhöhung -GT	11–22
	Erhöhung AP	7–17
Niere	Erhöhung Kreatinin	4–15
Anämie	–	7–16
Organübergreifende Nebenwirkung		
–	Fatigue	27–37
	Asthenie	17–19
	Fieber	18–55
	Kopfschmerzen	18–22
	Periphere Ödeme	2–14
<i>ALT/GPT</i> Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase, <i>AP</i> alkalische Phosphatase, <i>AST/GOT</i> Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, <i>CK</i> Kreatinkinase, <i>γ-GT</i> gamma-Glutamyltransferase, <i>LVEF</i> linksventrikuläre Ejektionsfraktion, <i>QTc-Zeit</i> frequenzkorrigierte QT-Zeit		

schlagen [25]. Fieber im Rahmen einer akuten Infektion kann möglicherweise von therapiebedingtem Fieber durch eine Lokalisierbarkeit der Symptome innerhalb des infizierten Organsystems, Hypotension, Tachykardie und CRP >200 mg/dl abgegrenzt werden [19].

» Ein Teil der Nebenwirkungen unter Kombinationstherapie ist spezifisch einem Wirkstoff zuzuordnen

Die Kombination beider Wirkstoffe führt zur Reduktion der Häufigkeit des Auf-

tretens epithelialer Hauttumoren, jedoch werden andere Nebenwirkungen wie die UVA-bedingte Photosensitivität und Pyrexie in der Kombinationstherapie verstärkt. Gleichzeitig kann ein Anteil der Nebenwirkungen unter Kombinationstherapie spezifisch einem der beiden Wirkstoffe zugeordnet werden, da dies in klinischen Studien unter der jeweiligen Monotherapie mit dem Wirkstoff beobachtet werden konnte. Treten diese Nebenwirkungen unter einer Kombinationstherapie auf, kann als therapeutischer Ansatz eine Dosisreduktion des jeweiligen Wirkstoffs, unter

Beibehaltung der vollen Dosierung des anderen Wirkstoffs, gewählt werden.

Nebenwirkungen, die primär als BRAF-Inhibitor-assoziiert gelten, umfassen Arthralgien, Alopezie, Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit und das Auftreten von kutanen Plattenepithelkarzinomen, Papillomen und Keratoakanthomen. Substanzspezifischere Nebenwirkungen umfassen die erhöhte UVA-bedingte Photosensitivität unter Therapie mit Vemurafenib, erhöhtes Auftreten einer Pyrexie unter Dabrafenib und das Auftreten einer transienten Fazialischwäche oder -lähmung unter Therapie mit Encorafenib auf [6, 11, 14]. Eher MEK-Inhibitor-assoziierte Nebenwirkungen umfassen Exantheme (akneiform, papulös), Myalgien, periphere Ödeme, Einschränkung der LVEF, Hypertonus und die zentrale seröse Retinopathie.

Die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE ≥ Grad 3) unter BRAF-Monotherapie beträgt etwa 50–66% und ist in etwa vergleichbar mit den Kombinationstherapien [14]. Heinzerling et al. berichten in einer retrospektiven Auswertung unterschiedlicher klinischer Studien über Raten schwerwiegender Nebenwirkungen für die Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib von 46–56%, für Encorafenib und Binimetinib von 58% und für die Kombinationstherapie von Vemurafenib und Cobimetinib von 69% [14]. Organspezifische schwerwiegende Nebenwirkungen scheinen in Abhängigkeit von der verwendeten Fixkombination gehäuft aufzutreten, so wurden unter der Kombinationstherapie von Vemurafenib und Cobimetinib häufiger schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, wie das Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet, die Kombination von Dabrafenib und Trametinib war mit schwerwiegendem Fieber und die Kombination von Encorafenib und Binimetinib mit peripheren Neuropathien, Guillain-Barré-Syndrom und nephrologischen Symptomen assoziiert [21]. Die Rate von Nebenwirkungen, die sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie zu einem Therapieabbruch führen, betrug 7–17% [14]. Eine Anpassung der Dosis zur Kontrolle der Nebenwirkungen war bei etwa 50% der Patient:innen notwendig [14].

Immuncheckpointinhibitoren

Bei der Therapie des malignen Melanoms werden PD-1-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab) in der ICI-Monotherapie oder alternativ in der Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab in der kombinierten ICI genutzt. Unter ICI treten autoimmunvermittelte Nebenwirkungen auf, die prinzipiell jedes Organsystem betreffen können.

Das Spektrum der Nebenwirkungen einer PD-1-Antikörper-Therapie gleicht dem der Immunkombinationstherapie, lediglich die Häufigkeiten des Auftretens unterscheiden sich. Kutane Nebenwirkungen sind am häufigsten und werden unter kombinierter ICI bei etwa 61,9% und unter ICI-Monotherapie mit Nivolumab bei 38,4% der Patient:innen beobachtet [12]. Die Symptome umfassen Pruritus, Hautausschlag, Vitiligo, Erytheme und Hypopigmentierungen. Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) sind insgesamt jedoch selten – unter kombinierter ICI 6,4% und unter Monotherapie 1,1% [12]. Gastroenterologische Nebenwirkungen wie Diarrhö, Kolitis, Enterokolitis und Mukositis treten häufig unter Immunkombinationstherapie auf (46,4%) und seltener unter alleiniger Therapie mit Nivolumab (17,7%) [12]. Da diese Nebenwirkungen mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen können (z. B. Darmperforation), sind ein frühzeitiges Erkennen, zeitnahe Diagnostik und Therapieeinleitung essenziell. Hypophysitis, Hypo- und Hyperthyreose, Adrenalitis und Diabetes mellitus Typ 1 können im Rahmen endokrinologischer autoimmunvermittelter Nebenwirkungen auftreten – bei 29,7% unter kombinierter ICI und 10,8% unter Nivolumab-Monotherapie, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen insgesamt selten sind [12]. Auch die Leber kann Zielorgan einer autoimmunen Nebenwirkung sein. Die Hepatitis, respektive der Anstieg laborchemischer Leberparameter (Transaminasen, γ -GT, AP), tritt unter PD-1-Monotherapie seltener auf (6,9%) als unter kombinierter ICI (29,0%). Unter kombinierter ICI werden schwere Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) bei 17,4% der Gesamtheit der Patient:innen beschrieben [12]. Seltene Nebenwirkungen, die jedoch aufgrund ihrer hohen

Letalität eine Besonderheit darstellen und eine engmaschige Überwachung der Patient:innen erfordern, sind neurologischer (Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisation), pulmonaler (Pneumonitis, interstielle Lungenerkrankung) und kardialer (Myokarditis, Perikarditis) Art [12, 30].

In einem großen Review von 4 klinischen Studien wurde das Auftreten schwerwiegender Therapienebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) ausgewertet. Die patientenbezogene Rate von Nebenwirkungen unter PD-1-Monotherapie mit Nivolumab betrug 14%, für die kombinierte ICI 54% und für die CTLA-4-Monotherapie 27% [12]. Dabei führten unerwünschte Ereignisse bei 43% der Patient:innen unter kombinierter ICI-Therapie und bei 11,7% unter Nivolumab-Monotherapie zum Therapieabbruch [12]. In der klinischen Praxis hat sich daher die Entscheidung zwischen einer Immunkombinationstherapie gegenüber einer PD-1-Monotherapie unter dem Aspekt eines möglicherweise verbesserten Therapieansprechens [9] in Abwägung des erhöhten Nebenwirkungsrisikos etabliert. Eine Monotherapie mit Ipilimumab wird daher nur in Einzelfällen durchgeführt.

» Bei Transplantierten könnte die Aktivierung des Immunsystems verheerende Konsequenzen haben

Eine Sonderstellung in der therapeutischen Entscheidung für eine Therapie mit ICI nehmen Patient:innen mit vorbekannten Autoimmunerkrankungen und Transplantierte ein, da eine Aktivierung des Immunsystems mit verheerenden Konsequenzen einhergehen könnte. Da diese Grunderkrankungen in den meisten klinischen Studien Ausschlusskriterien darstellten, basieren Empfehlungen mit dem Umgang mit diesen Patientengruppen auf retrospektiv erhobenen Daten und der wachsenden klinischen Erfahrung. Bezüglich autoimmuner Vorerkrankungen, wie beispielsweise systemischer Lupus erythematodes, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis vulgaris und andere, empfehlen Haanen et al. die Einleitung einer möglichst spezifischen immunsuppressiven Therapie der Grunderkrankung sowie eine Reduktion der oralen Glukokortikoiddosis auf

≤ 10 mg pro Tag vor Einleitung der ICI [10]. Erste präklinische Daten suggerieren, dass Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren und Interleukin(IL)-6-Blockade potenziell einen synergistischen antitumoralen Effekt in der Kombination mit ICI haben könnten [28]. Ein engabgestimmtes Handeln zwischen Rheumatolog:innen und Dermatolog:innen ist, neben der engmaschigen Überwachung der Patient:innen bezüglich einer Reaktivierung der Grunderkrankung unter ICI-Therapie, in dieser speziellen Behandlungssituation unerlässlich. Das Risiko einer Transplantatabstoßung unter Therapie mit ICI ist, wie auch die möglichen Konsequenzen einer Transplantatabstoßung, abhängig vom jeweiligen transplantierten Organ. Die berichteten Abstoßungsraten betragen 36–37% nach Lebertransplantation, 45–48% nach Nierentransplantation und 20% nach Herztransplantation, wobei die Rate des Therapieansprechens bei Transplantaterhalt mit 21% beschrieben wird [2, 8]. Das Risiko für eine Transplantatabstoßung ist unter kombinierter ICI höher als unter ICI-Monotherapie [7]. Auch Patient:innen mit vorbekannten hämato-onkologischen Grunderkrankungen unter ICI bedürfen eines engmaschigeren Monitorings, da erste Studienergebnisse ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung hämatologischer Nebenwirkungen unter ICI für diese Patientengruppe zeigen [34].

Lebensqualität während der Therapie

Der Einfluss der Diagnose eines malignen Melanoms, therapeutischer Interventionen und der assoziierten Komplikationen auf die LQ der Patient:innen rückt aufgrund vermehrter Therapieoptionen und des verlängerten Überlebens immer mehr in den Fokus der Entscheidungsfindung.

Zentral für die Zukunft ist der Versuch einer standardisierten Erhebung der LQ und der gesundheitsbezogenen LQ („health-related quality of life“, HRQoL) mit validierten Testinstrumenten, um erhobene Ergebnisse in den Kontext anderer Studien zu setzen. Die Task Forces der European Academy of Dermatology and Venerology empfehlen daher den Einsatz des krebspezifischen EORTC QLQ-C30 sowie des

melanomspezifischen Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M) [5].

Bereits die ersten chirurgischen Interventionen nach Initialdiagnose eines malignen Melanoms beeinflussen die LQ. Heino et al. untersuchten 169 Patient:innen mit lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem malignem Melanom, die für eine operative Versorgung überwiesen worden waren. Anhand des EORTC QLQ-C30 zeigte sich, dass sich bei allen Patient:innen die Sorge, Depression und emotionale Funktion im Verlauf der Zeit besserten. Einzig das Vorhandensein eines Ödems der Extremität war mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) assoziiert – sowohl beim Studieneinschluss als auch während der weiteren Nachsorge [13].

Die LQ spielt auch in der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie eine Rolle. Patient:innen, die sich nach einem informativen Video bezüglich des Ablaufs der adjuvanten Therapie, mit Vergleichen des Risikos eines Rezidivs der Erkrankung mit und ohne adjuvante Therapie und potenziellen Nebenwirkungen, für eine adjuvante PD-1-Therapie entscheiden, geben bereits prätherapeutisch höhere Werte in der HRQoL an und äußern sich positiv in Bezug auf die adjuvante Therapie [3]. Auch wenn im Verlauf der adjuvanten Therapie Nebenwirkungen oder ein Rezidiv der Erkrankung auftreten, bedauern Patient:innen, die sich für eine adjuvante Therapie und gegen reine Nachsorge entscheiden, ihre Entscheidung weniger und geben eine größere Zufriedenheit an [3].

In der adjuvanten Therapiesituation unterscheidet sich die HRQoL in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung, wobei diese Veränderung temporär zu sein scheint. Pedersen et al. zeigten, dass die niedrigste HRQoL und ausgeprägteste Fatigue von Patient:innen in den ersten 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Therapie mit Nivolumab angegeben wurde und dass Patient:innen unter der adjuvanten Therapie nach mehr als 6 Monaten über eine niedrigere HRQoL und stärkere Fatigue berichteten als Patient:innen mit einer Therapiedauer von <6 Monaten. Die HRQoL war dabei assoziiert mit dem Therapiestatus, Komorbidität, Familienstand und Beschäftigungsstatus [24].

In der metastasierten Situation wird die LQ bereits durch die Grunderkrankung beeinflusst. Unter einer Therapie mit Ipilimumab bei inoperablem metastasiertem malignem Melanom waren ein schlechter Performance Status und ein erhöhtes CRP mit einer schlechteren prätherapeutischen HRQoL assoziiert [1]. Das CRP fungierte dabei als Ausdruck der prätherapeutischen systemischen Entzündungsreaktion [1]. Zusätzlich kam es unter der Therapie zu einer statistisch signifikanten Abnahme der HRQoL 10–12 Wochen nach Beginn der Therapie [1]. Eine eingeschränkte körperliche und Rollenfunktionsfähigkeit, höhere Fatigue und Appetitverlust waren mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert – unabhängig von dem Performance Status, der LDH und dem CRP [1].

» In der metastasierten Situation wird die LQ bereits durch die Grunderkrankung beeinflusst

In einer sekundären Analyse einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie wurde nachgewiesen, dass die LQ unter adjuvanter Therapie mit Pembrolizumab verbessert wurde im Vergleich zu einer adjuvanten Therapie mit Ipilimumab oder hochdosiertem Interferon [29].

Welche Auswirkungen der Einsatz von ICI auf die LQ haben kann, insbesondere aufgrund des Potenzials von Nebenwirkungen, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Eine Metaanalyse von 34 randomisierten klinischen Studien in welcher der Einfluss auf die LQ anhand von „patient-reported outcome measures“ (PROM) – sowohl unter einer Monotherapie mit ICI als auch mit ICI in Kombination mit anderen onkologischen Therapien – verglichen wurde mit den jeweiligen Kontrollkohorten, ergab, dass insbesondere eine ICI-Monotherapie im Vergleich zu den Kontrollkohorten favorisiert wurde. Ebenso wurde gezeigt, dass die Kombination von ICI mit anderen Systemtherapien den Kontrollgruppen im Hinblick auf die PROM nicht unterlegen war [22].

Treten Nebenwirkungen unter der Therapie auf, die insbesondere unter ICI-Therapie durchaus langfristig und mitunter lebenslang bleiben können, beeinflusst dies die LQ der Patient:innen. Das Auftreten langfristiger oder chronischer

Autoimmunsystem-Nebenwirkungen im Sinne von Arthralgien, Myalgien, Hypothyreoidismus, Xerostomie, Vitiligo und Hypophysitis war in einer Studie von Schulz et al. mit einer signifikant reduzierten gesundheitsbezogenen LQ assoziiert im Vergleich zu Patient:innen ohne langfristige oder chronische AI-Nebenwirkungen ($p < 0,0001$) [26]. Auffallend war, dass sich Patient:innen mit chronischen AI-Nebenwirkungen, verglichen mit Behandelten ohne Nebenwirkungen, inadäquat über die Nebenwirkungen informiert fühlten [26].

Wichtig für onkologisch erkrankte Menschen ist auch immer das soziale Umfeld. Behandelnde sollten sich daher bewusst sein, dass die LQ von Angehörigen von Melanompatient:innen, die die Erkrankten betreuen, ebenfalls variiert. Insbesondere Kinder von Melanompatient:innen erleben eine Minderung der LQ, zudem nimmt diese Minderung der LQ mit den Jahren seit Diagnosestellung zu [23].

Wegweisend für die Zukunft wird ein Umdenken in der Entwicklung der Studienprotokolle für neue Systemtherapien zur Behandlung des malignen Melanoms sein. Neben der prätherapeutischen LQ in allen Erkrankungssituationen sollte auch die standardisierte Erfassung der LQ während der Therapie und beim Auftreten von Nebenwirkungen beinhaltet sein. Die LQ des unmittelbaren sozialen Umfelds der Erkrankten zu beachten, kann dabei helfen, den Bedarf an erforderlicher Unterstützung zu evaluieren.

Patientenwünsche und Therapieadhärenz

Insbesondere da die LQ von Behandelten durch eine Therapie beeinflusst werden kann, ist es essenziell für die Adhärenz zu einer Therapie, zunächst einmal zu erfassen, welche Präferenzen Patient:innen in Bezug auf Therapieoptionen äußern. Um diese Präferenzen zu erfassen, haben Weilandt et al. ein diskretes Auswahlexperiment durchgeführt, in dem neben den Präferenzen für das Therapieergebnis die Behandlungsmodalität von 150 Patient:innen mit malignem Melanom in den Stadien IIC–IV gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) untersucht wurden [32]. Am wichtigsten war

den Patient:innen das Gesamtansprechen und das 2-Jahres-Überleben, gefolgt von dem Risiko für Nebenwirkungen und der Wahrscheinlichkeit von nebenwirkungsbedingtem Therapieabbruch, wobei das Interesse am Gesamtansprechen auf die Therapie und am 2-Jahres-Überleben mit zunehmendem Lebensalter abnimmt und die Behandlungsmodalität wichtiger wird [32]. Patient:innen, die bereits eine Therapie mit ICI erhalten hatten, legten größeren Wert auf das Gesamtansprechen und waren wegen der Art möglicher Nebenwirkungen weniger besorgt [32]. Melanopatient:innen und Ärzt:innen mit einer onkologischen Grunderkrankung legen mehr Wert auf das Gesamtüberleben als Gesunde und Ärzt:innen ohne onkologische Grunderkrankung. Dies geschieht allerdings nicht um jeden Preis, denn von den befragten 30 Melanopatient:innen bevorzugten 55 % eine nebenwirkungsärmere, aber zugleich auch weniger effiziente Therapie im Vergleich zu einer nebenwirkungsreicheren, effizienteren Therapie [33]. Auch in der Bewertung einer Therapie weisen Melanopatient:innen und Onkolog:innen Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede auf. Patient:innen legen den größten Wert auf einen Effekt auf das Gesamtüberleben, gefolgt von erträglichen Nebenwirkungen und das Gesamtansprechen, Onkolog:innen legen den größten Wert auf erträgliche Nebenwirkungen, gefolgt von Gesamtüberleben und Gesamtansprechen [18]. In einem diskreten Entscheidungsexperiment sowohl bei Patient:innen mit fortgeschrittenem malignem Melanom als auch bei onkologischen Pflegekräften waren beiden Gruppen das Gesamtüberleben, das objektive Therapieansprechen und Therapienebenwirkungen wichtiger, als die mediane Therapiedauer, Darreichungsform und der Dosierungsplan [17].

» Patient:innen mit Zweitmalignomen sorgen sich mehr um einen Therapieabbruch als um das Gesamtansprechen

Dabei können Vorerkrankungen der Patient:innen die Präferenzen für die Zeit bis zum Therapieansprechen und Nebenwirkungen beeinflussen. Patienten mit einem Hypertonus, anderen kardiovaskulä-

ren Vorerkrankungen und Arthropathien legen mehr Wert auf die Zeit bis zum Therapieansprechen und die Therapiemodalität, für Patient:innen mit Diabetes sind Nebenwirkungen und die Anzahl an Therapieterminen wichtiger als das Therapieansprechen [31]. Patient:innen mit Zweitmalignomen sorgen sich mehr um einen Therapieabbruch als um das Gesamtansprechen, und Patient:innen mit Depressionen stellen das progressionsfreie Überleben mehr in den Vordergrund als die Zeit bis zum Therapieansprechen und die Therapiemodalität [31].

Welcher Therapieansatz (ICI vs. zielgerichtete Therapie) von den Patient:innen präferiert wird, ist zum aktuellen Zeitpunkt wenig durch Studiendaten belegbar und zudem uneindeutig. In einer Befragung von 200 Patient:innen war diesen die Vermeidung eines 30 % Risikos für eine Kolitis oder endokrinologische Nebenwirkung und die Vermeidung von schwerem Fieber wichtiger als das 20 % Risiko einer extremen Sonnenlichtempfindlichkeit, und Patient:innen zogen zudem eine Tabletteneinnahme einer intravenösen Therapie vor [20]. Insgesamt zogen 85 % der Befragten ein Risikoprofil, das ähnlich wie bei der zielgerichteten Therapie ist, einem Risikoprofil einer ICI-Behandlung vor [20]. In einer deutschlandweiten Studie mit Patient:innen sowohl in der adjuvanten als auch in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation unter Therapie (87 % ICI, 13 % zielgerichtete Therapie) wurden diese u. a. zu ihrer Wahrnehmung der eigenen Erkrankung und Symptome, dem Einfluss der Therapie auf die LQ und Aktivitäten sowie Nebenwirkungen befragt [27]. Die Patient:innen bewerteten die Therapie insgesamt positiv, wobei in dieser Studie die ICI in der adjuvanten Situation bezüglich der LQ und der Nebenwirkungen der zielgerichteten Therapie überlegen zu sein schein [27]. Die Darreichungsform beeinflusst die Therapieadhärenz, die insgesamt in der adjuvanten Therapiesituation sowohl für ICI als auch für zielgerichtete Therapie hoch ist, jedoch für ICI, eventuell aufgrund der kontrollierten, intravenösen Darreichungsform, statistisch signifikant höher ist (intravenös 98,4 % vs. zielgerichtet 91,2 %) [4]. In der Studie von Beisel et al. [4] wurde die Therapieadhärenz von den Patient:innen selbstständig über einen

Fragebogen nach durchschnittlich 8 Monaten adjuvanter Therapie erhoben. Dabei wurde die Selbsteinschätzung als „therapieadhärent“ gewertet, wenn diese bezüglich der Einnahme der Medikation mit „immer (100 %)“ und „fast immer (80–99 %)“ angaben [4]. In einem Review zur Therapieadhärenz von Prostatakarzinompatienten werden Nichtadhärenzraten von 25–51 % angegeben [15]. Daten bezüglich der Therapieadhärenz zur oralen, zielgerichteten Therapie beim metastasierten malignen Melanom liegen aktuell noch nicht vor.

Eine Patientengruppe, deren Bedürfnisse in der Vergangenheit aufgrund der begrenzten Therapieoptionen und des kurzen Gesamtüberlebens erst in den letzten Jahren definiert wurde, wird von Überlebenden einer metastasierten Melanomerkkrankung nach Abschluss der Therapie gebildet. Diese Patientengruppe gibt nach anhaltender Remission nach ICI an, erst lernen zu müssen, eine neue Balance zu finden zwischen dem Umgang mit der Ungewissheit, veränderter Perspektive auf das Leben und engen Beziehungen [16]. Für diese zukünftige wachsende Gruppe besteht ein Bedarf an auf ihren Bedarf zugeschnittenen Informationen, konkreten Ansprechpartner:innen und psychologischer Unterstützung auch für enge Bezugspersonen [16].

Fazit für die Praxis

- Die Kenntnis des Nebenwirkungsspektrums der eingesetzten Substanzklasse ist essenziell für ein adäquates Therapiemonitoring.
- Der Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren (ICI) ist bei bekannten autoimmunen/hämatologischen Erkrankungen und nach Transplantation mit einem ungünstigeren Nebenwirkungsprofil assoziiert.
- Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen beträgt 7–17 % unter zielgerichteter Therapie, 12 % unter ICI-Monotherapie und 43 % unter kombinierter Gabe von ICI.
- Bei besserer prätherapeutischer Lebensqualität (LQ) besteht auch bei einem Rezidiv oder einer Therapienebenwirkung größere Zufriedenheit der Patient:innen.
- Die Grunderkrankung beeinflusst in der metastasierten Situation die LQ.
- Langfristige/chronische Autoimmunsystem(AI)-Nebenwirkungen beeinflussen die LQ signifikant.

- Zukünftiges Ziel sollte die standardisierte Erhebung der LQ und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) sein.
- Patient:innen legen hohen Wert auf das Gesamttherapieansprechen und Überleben, aber nicht um jeden Preis; Onkolog:innen legen größten Wert auf Nebenwirkungen.
- Patient:innenpräferenzen unterscheiden sich je nach Vorerkrankungen.
- Ob ICI- oder zielgerichtete Therapie von Patient:innen präferiert wird, ist aktuell noch nicht abschließend geklärt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ann-Sophie Bohne

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus C, 24105 Kiel, Deutschland
abohne@dermatology.uni-kiel.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.-S. Bohne hat Reisekostenunterstützungen von Sun Pharma, Pierre-Fabre und Bristol-Myers Squibb ohne Bezug zu dem eingereichten Beitrag erhalten. K.C. Kähler hat Honorare für Beratung und Vortragstätigkeiten sowie Reisekostenunterstützungen erhalten von Immunocore/Philogen, Pierre Fabre, BMS, MSD, Sun Pharma, Sanofi Aventis, Novartis, Medac.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Aamdal E, Skovlund E, Jacobsen KD, Straume O, Kersten C, Herlofsen O, Karlsen J, Hussain I, Amundsen A, Dalhaug A, Nyakas M, Hagene KT, Holmsen K, Aamdal S, Kaasa S, Guren TK, Kyte JA (2022) Health-related quality of life in patients with advanced melanoma treated with ipilimumab: prognostic implications and changes during treatment. *ESMO Open* 7(5):100588. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100588>
- Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, Lin H, Wong MK, Abdelrahim M, Gaber AO, Suarez-Almazor ME, Diab A (2019) Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 7(1):106. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0585-1>
- Atkinson TM, Hay JL, Young Kim S, Schofield E, Postow MA, Momtaz P, Warner AB, Shoushtari AN, Callahan MK, Wolchok JD, Li Y, Chapman PB (2023) Decision-making and health-related quality of life in patients with melanoma considering adjuvant immunotherapy. *Oncologist*. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac266>
- Beisel C, Poretta T, Sheppard VB, Hurtado-de Mendoza A, Sipsma H, Fuqua E, Stwalley B, Salvatore A, Yang M (2022) Adherence to adjuvant therapy in patients with resected melanoma: an application of the theory of planned behavior. *Adv Ther* 39(9):4061–4075. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02221-2>
- Chernyshov PV, Lallas A, Tomas-Aragones L, Arenbergerova M, Samimi M, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Sampogna F, Spillekom-vanKouil S, Bewley A, Forsea AM, Jemec GB, Szepletowski JC, Augustin M, Finlay AY (2019) Quality of life measurement in skin cancer patients: literature review and position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes, Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33(5):816–827. <https://doi.org/10.1111/jdv.15487>
- Cosgarea I, Ritter C, Becker JC, Schadendorf D, Ugurel S (2017) Update on the clinical use of kinase inhibitors in melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 15(9):887–893. <https://doi.org/10.1111/ddg.13321>
- Cui X, Yan C, Xu Y, Li D, Guo M, Sun L, Zhu Z (2023) Allograft rejection following immune checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients: a safety analysis from a literature review and a pharmacovigilance system. *Cancer Med* 12(5):5181–5194. <https://doi.org/10.1002/cam4.5394>
- De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, Kruse V, Brochez L, Van Vlierberghe H, Devresse A, Del Marmol V, Le Moine A, Aspeslagh S (2019) Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer: how far can we go? *Curr Opin Oncol* 31(2):54–64. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000505>
- Franken MG, Leeneman B, Gheorghie M, Uyl-de Groot CA, Haanen J, van Baal PHM (2019) A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in

Side effects, quality of life, and treatment adherence in melanoma patients undergoing systemic therapy

Background and objectives: In recent years, the therapeutic landscape of malignant melanoma has changed dramatically with the approval of targeted therapy and immune checkpoint inhibitors. Both therapeutic modalities are associated with a specific spectrum of side effects. It is both the occurrence of side effects and the implementation of systemic therapy that can affect the quality of life of patients. A deteriorated quality of life, in turn, may lead to poorer adherence to therapy. This article examines the current available evidence and identifies possible gaps in knowledge.

Methods: Side effects that can occur during systemic therapy of malignant melanoma in the adjuvant situation and in advanced disease situations differ depending on the class of substance used. Under targeted therapy, gastrointestinal, cardiovascular, musculoskeletal, cutaneous, and ocular side effects, and fever are the most common. These side effects often resolve after dose reduction or cessation of therapy. With immune checkpoint inhibition, autoimmune side effects occur, which in principle can affect all organ systems and may be chronic or nonreversible. Especially in the situation where both forms of therapy are considered for the patient, knowledge of the patient's needs is essential for shared decision-making.

Results: Since quality of life has been taken into account in study protocols only to a limited extent in a standardized and thus comparable manner so far, this should be done in the future in order to be able to compare and also evaluate new therapy options with regard to this aspect. This is especially true because the occurrence of side effects influences the quality of life of patients to different extents, depending on the course of the side effect.

Conclusion: It is crucial that individual preferences concerning treatment are considered to improve therapy adherence of the patients. Melanoma patients place great value on the overall response to therapy, but not at any price if they have to accept more severe side effects. This differentiates patients and treating oncologists, who place the greatest value on side effects and give a lower priority to therapy response. Pre-existing medical conditions influence the patient's preference. Whether patients prefer immune checkpoint inhibition or targeted therapy is insufficiently investigated at the present time, whereby the form of administration also influences therapy adherence.

Keywords

Antitumor therapy · Side effects · Immune checkpoint inhibitors · Targeted therapy

- advanced melanoma. *Eur J Cancer* 123:58–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.032>
10. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, Larkin J, Peters S, Thompson JA, Obeid M (2020) Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol* 31(6):724–744. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.285>
 11. Hamid O, Cowey CL, Offner M, Faries M, Carvajal RD (2019) Efficacy, safety, and Tolerability of approved combination BRAF and MEK inhibitor regimens for BRAF-mutant melanoma. *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers11111642>
 12. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bahr O, Eigentler TK, Grimm MO, Grunwald V, Leipe J, Reinmuth N, Tietze JK, Trojan J, Zimmer L, Gutzmer R (2017) Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 57:36–49. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.05.003>
 13. Heino P, Myllari P, Jankola T, Luoma ML, Rasanen P, Roine RP (2022) Surgery, limb edema and health-related quality of life: a prospective follow-up study on patients with cutaneous malignant melanoma. *Anticancer Res* 42(11):5507–5519. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16056>
 14. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, Pauschinger M, Vogel A, Zimmer L, Gutzmer R (2019) Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 4(3):e491. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000491>
 15. Higano CS, Hafron J (2023) Adherence with oral anticancer therapies: clinical trial vs real-world experiences with a focus on prostate cancer. *J Urol* 209(3):485–493. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003081>
 16. Kamminga NCW, van der Veldt AAM, Joosen MCW, de Jooide K, Joosse A, Grunhagen DJ, Nijsten TEC, Wakkee M, Lugtenberg M (2022) Experiences of resuming life after immunotherapy and associated survivorship care needs: a qualitative study among patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 187(3):381–391. <https://doi.org/10.1111/bjd.21670>
 17. Liu FX, Witt EA, Ebbinghaus S, DiBonaventura Beyer G, Basurto E, Joseph RW (2019) Patient and oncology nurse preferences for the treatment options in advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Cancer Nurs* 42(1):E52–E59. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000557>
 18. Liu FX, Witt EA, Ebbinghaus S, DiBonaventura Beyer G, Shinde R, Basurto E, Joseph RW (2017) Patient and oncologist preferences for attributes of treatments in advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence* 11:1389–1399. <https://doi.org/10.2147/PPA.S140226>
 19. Macesic N, Ameratunga M, Grayson ML, Johnson DF (2015) Fever in melanoma: new drugs or bugs? *Clin Microbiol Infect* 21(10):e77–e78. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.020>
 20. Mansfield C, Ndife B, Chen J, Gallaher K, Ghate S (2019) Patient preferences for treatment of metastatic melanoma. *Future Oncol* 15(11):1255–1268. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0871>
 21. Meirson T, Asher N, Bomze D, Markel G (2020) Safety of BRAF+MEK inhibitor combinations: severe adverse event evaluation. *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers12061650>
 22. Pala L, Sala I, Oriecuia C, De Pas T, Queirolo P, Specchia C, Cocorocchio E, Ferrucci P, Patane D, Saponara M, Pennacchioli E, Coppola S, Viale G, Giaccone G, Gelber RD, Bagnardi V, Conforti F (2022) Association of anticancer immune checkpoint inhibitors with patient-reported outcomes assessed in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5(8):e2226252. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.26252>
 23. Papanikolaou ES, Sampogna F, Fania L, Di Lella G, Panebianco A, Abeni D, Ricci F (2022) Quality of life in caregivers of melanoma patients. *Eur J Dermatol* 32(6):698–702. <https://doi.org/10.1684/ejd.2022.4352>
 24. Pedersen S, Holmstroem RB, von Heymann A, Tolstrup LK, Madsen K, Petersen MA, Haslund CA, Ruhlmann CH, Schmidt H, Johansen C, Svane IM, Ellebaek E (2023) Quality of life and mental health in real-world patients with resected stage III/IV melanoma receiving adjuvant immunotherapy. *Acta Oncol* 62(1):62–69. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2165449>
 25. Schaefer H, Rubben A, Esser A, Araujo A, Persa OD, Leijs M (2022) A distinct four-value blood signature of pyrexia under combination therapy of malignant melanoma with dabrafenib and trametinib evidenced by an algorithm-defined pyrexia score. *PLoS ONE* 17(8):e273478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273478>
 26. Schulz TU, Zierold S, Sachse MM, Pesch G, Tomsitz D, Schilbach K, Kahler KC, French LE, Heinzerling L (2022) Persistent immune-related adverse events after cessation of checkpoint inhibitor therapy: prevalence and impact on patients' health-related quality of life. *Eur J Cancer* 176:88–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.029>
 27. Thiem A, Mashhadiakbar P, Cussigh C, Hassel JC, Grimmelmann I, Gutzmer R, Schlaak M, Hept MV, Ducker P, Huning S, Schulmeyer L, Schilling B, Haferkamp S, Ziemer M, Moritz RKC, Hagelstein V, Terheyden P, Posch C, Gaiser MR, Kropp P, Emmert S, Muller B, Tietze JK (2022) Immune checkpoint inhibition and targeted therapy for melanoma: a patient-oriented cross-sectional comparative multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.18778>
 28. Tison A, Garaud S, Chiche L, Cornec D, Kostine M (2022) Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 18(11):641–656. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00841-0>
 29. Unger JM, Darke A, Othus M, Truong TG, Khushalani N, Kendra K, Lewis KD, Faller B, Funchain P, Buchbinder EI, Tarhini AA, Kirkwood JM, Sharon E, Sondak V, Guild SR, Grossmann K, Ribas A, Patel SP (2023) Effectiveness of adjuvant pembrolizumab vs high-dose interferon or Ipilimumab for quality-of-life outcomes in patients with resected melanoma: a secondary analysis of the SWOG S1404 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 9(2):251–260. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5486>
 30. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB (2018) Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 4(12):1721–1728. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
 31. Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kiecker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Konnecke A, Muller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK (2021) Patient preferences for treatment of advanced melanoma: impact of comorbidities. *J Dtsch Dermatol Ges* 19(1):58–70. <https://doi.org/10.1111/ddg.14293>
 32. Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kiecker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Konnecke A, Muller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK (2020) Patient preferences in adjuvant and palliative treatment of advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Acta Derm Venereol* 100(6):adv83. <https://doi.org/10.2340/00015555-3422>
 33. Weiss J, Kirchberger MC, Heinzerling L (2020) Therapy preferences in melanoma treatment—Willingness to pay and preference of quality versus length of life of patients, physicians, healthy individuals and physicians with oncological disease. *Cancer Med* 9(17):6132–6140. <https://doi.org/10.1002/cam4.3191>
 34. Zaremba A, Kramer R, De Temple V, Bertram S, Salzmann M, Gesierich A, Reinhardt L, Baroudjian B, Sachse MM, Mechttersheimer G, Johnson DB, Weppler AM, Spain L, Loquai C, Dudda M, Pfohler C, Hepner A, Long GV, Menzies AM, Carlino MS, Lebbe C, Enokida T, Tahara M, Brockelmann PJ, Eigentler T, Kahler KC, Gutzmer R, Berking C, Ugurel S, Stadler N, Sucker A, Becker JC, Livingstone E, Meier F, Hassel JC, Schadendorf D, Hanoun M, Heinzerling L, Zimmer L (2021) Grade 4 neutropenia secondary to immune checkpoint inhibition—A descriptive observational retrospective multicenter analysis. *Front Oncol* 11:765608. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.765608>