

Aus der Urologischen Klinik & Poliklinik  
am Campus Großhadern  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Christian G. Stief

*Einfluss von PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren auf die Lebensqualität  
von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom im  
Vergleich zur Chemotherapie*

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benjamin Alfred Wietheger

aus

Passau

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Jozefina Casuscelli

Mitberichterstatter: PD Dr. Irmgard Bumeder

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2023

# **Einfluss von PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren auf die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom im Vergleich zur Chemotherapie**

Evaluation im Rahmen einer prospektiven, unizentrischen klinischen Studie der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU Universitätsklinik München

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Epidemiologie des Urothelkarzinoms der Harnblase (UBC) .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Risikofaktoren des Urothelkarzinoms der Harnblase.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Klassifikation .....</b>	<b>7</b>
1.3.1 UICC-TMN-Klassifikation .....	7
1.3.2 UICC-Stadieneinteilung.....	8
<b>1.4 Therapie des muskelinvasiven, nicht-metastasierten Urothelkarzinoms .....</b>	<b>9</b>
<b>1.5 Bisherige First-Line Therapien des metastasierten Urothelkarzinoms (Stadium IV) .....</b>	<b>9</b>
1.5.1 Bisherige Erstlinien-Therapien Cisplatin-fähiger Patienten .....	10
1.5.2 Bisherige Erstlinien-Therapien nicht Cisplatin-fähiger Patienten .....	11
<b>1.6 Die Immuntherapie als neue Therapieoption .....</b>	<b>11</b>
1.6.1 Physiologische Abtötung entarteter Tumorzellen.....	11
1.6.2 Die Rolle der PD-1/PD-L1-Interaktion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen .....	12
1.6.3 Wirkmechanismus der Checkpoint-Inhibitoren im Rahmen der Immuntherapie .....	12
1.6.4 Pembrolizumab: Daten zur Effektivität und Toxizität beim Urothelkarzinom.....	13
1.6.5 Atezolizumab: Daten zur Effektivität und Toxizität beim Urothelkarzinom .....	13
1.6.6 Nivolumab: Daten zur Effektivität und Toxizität beim Urothelkarzinom .....	14
<b>2 Fragestellung und aktuelle Datenlage.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Evaluation des Einflusses der PD-(L)1-Inhibitoren auf die Lebensqualität.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Publierte Daten aus randomisierten Kontrollstudien zur Fragestellung .....</b>	<b>15</b>
2.2.1 Pembrolizumab vs. Chemotherapie bei Platinum-refraktären Patienten .....	15
2.2.2 Atezolizumab vs. Chemotherapie bei Platinum-refraktären Patienten .....	16
<b>3 Methodik .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Datenerhebung.....</b>	<b>20</b>
3.1.1 Art der erhobenen Daten und Einschlusskriterien .....	20
3.1.2 Zeitpunkte und Art der Datenerhebung .....	20
3.1.3 Auswahl der Fragebögen zur Datenerhebung .....	21
3.1.4 Fragebogen: EORTC-QLQ-C30 (Version 3) .....	21
3.1.5 Fragebogen: FACT-BL (Fassung 4).....	21
3.1.6 Fragebogen: EQ-VAS.....	22
<b>3.2 Datenauswertung.....</b>	<b>22</b>
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Vorstellung des Patientenkollektivs .....</b>	<b>23</b>
4.1.1 Verteilung auf die Therapiegruppen „Immuntherapie“ und „Chemotherapie“ .....	23

4.1.2	Aufführung der erhaltenen Wirkstoffe im Rahmen der Immun- und Chemotherapie.....	23
4.1.3	Verteilung des Parameters Geschlecht.....	24
4.1.4	Altersverteilung des Patientenkollektivs .....	25
4.1.5	ECOG-Status im untersuchten Patientenkollektiv .....	26
<b>4.2</b>	<b>Entwicklung der erhobenen Daten im Verlauf innerhalb der Patientengruppen.....</b>	<b>28</b>
4.2.1	Entwicklung des Parameters „Global Health Status“ innerhalb der Patientengruppen .....	28
4.2.2	Entwicklung des Parameters „FACT-BL Total Score“ innerhalb der Patientengruppen.....	30
4.2.3	Entwicklung des Parameters „EQ-VAS-Score“ innerhalb der Patientengruppen .....	32
4.2.4	Entwicklung des Parameters „Physical Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen .....	34
4.2.5	Entwicklung des Parameters „Role Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen .....	35
4.2.6	Entwicklung des Parameters „Emotional Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen...	37
4.2.7	Entwicklung des Parameters „Social Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen.....	38
4.2.8	Entwicklung des Parameters „Cognitive Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen ....	40
<b>4.3</b>	<b>Entwicklung der erhobenen Daten im Vergleich zwischen den Patientengruppen.....</b>	<b>41</b>
4.3.1	Der Parameter „Global Health Status“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe .....	41
4.3.2	Der Parameter „FACT-BL-Total Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe .....	42
4.3.3	Der Parameter „EQ-VAS-Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe	43
4.3.4	Der Parameter „Physical Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe .....	43
4.3.5	Der Parameter „Role Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe .....	44
4.3.6	Der Parameter „Emotional Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe .....	45
4.3.7	Der Parameter „Social Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe .....	45
4.3.8	Der Parameter „Cognitive Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe .....	46
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>Einordnung der Hauptergebnisse.....</b>	<b>48</b>
5.1.1	„Global Health Status“ .....	48
5.1.2	„FACT-BL Total Score“ .....	49
<b>5.2</b>	<b>Interpretation der signifikanten Nebenergebnisse .....</b>	<b>49</b>
5.2.1	Der „Physical Functioning Score“ im Verlauf in der Chemotherapie-Gruppe.....	49
5.2.2	Der „Emotional Functioning Score“ nach Therapie im Vergleich der beiden Therapie-Gruppen..	50
<b>5.3</b>	<b>Limitationen der Studie .....</b>	<b>51</b>
5.3.1	Geringe Patientenzahl .....	51
5.3.2	Schwierigkeiten in der QoL Messung.....	51
5.3.3	Fehlende Erhebungen zu weiteren Zeitpunkten .....	52

5.4 Einfluss der PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren auf die Lebensqualität in der Behandlung anderer Tumorentitäten .....	52
6 Zusammenfassung .....	54
Literaturverzeichnis .....	55
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	58
Beurteilung durch Ethikkommission .....	60
Eidesstattliche Erklärung .....	61

## Abkürzungsverzeichnis

UBC	Urothelkarzinom der Harnblase (urinary bladder cancer)
QoL	Lebensqualität (quality of life)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union internationale contre le cancer)
TNM	Tumor / Nodus / Metastasen (die drei wichtigsten Kategorien des TNM-Klassifikationssystems von Krebserkrankungen)
BMI	body mass index
RC	Radikale Zystektomie (radical cystectomy)
AC	Adjuvante Chemotherapie
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin & Cisplatin (Wirkstoffe einer Kombinationstherapie)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ORR	Objektive Ansprechrare (objective response rate), definiert als klinisch relevante Reduktion der Tumormasse
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death protein 1 ligand 1
ECOG	Internationale onkologische Kooperationsgemeinschaft (Eastern Cooperative Oncology Group)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (time to deterioration)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
HR	Hazard Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung carcinoma)
CTCAE	Systemische Einteilung von Therapie-bezogenen Nebenwirkungen des National Cancer Instituts (common terminology criteria for adverse effects)
PMID	PubMed Identification Number

# 1 Einleitung

Als Urothel bezeichnet man das mehrschichtige Deckgewebe (Epithel), das die ableitenden Harnwege (Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase und Harnröhre) auskleidet. Entwickelt sich aus Urothelzellen ein maligner Tumor, spricht man von einem Urothelkarzinom.

Die vorliegende Dissertation bezieht sich speziell auf Urothelkarzinome, die sich bereits in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden.

In der Therapie dieser Urothelkarzinome wurden mit den sogenannten Checkpoint-Inhibitoren neue Wirkstoffe zugelassen. Ihr Wirkmechanismus beruht auf einer Modulation des Immunsystems, weshalb man den Einsatz dieser neuen Substanzen auch als Immuntherapie bezeichnet. Das vorrangige Ziel dieser Dissertation war die Evaluation des Einflusses der neuen Immuntherapie auf die Lebensqualität der behandelten Patienten, und der Vergleich zu den bisher etablierten Chemotherapien in dieser Fragestellung.

## 1.1 Epidemiologie des Urothelkarzinoms der Harnblase (UBC)

Das Urothelkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. 90-95% der diagnostizierten Urothelkarzinome werden als Malignität des Urothels der Harnblase evident, die restlichen Karzinome entfallen auf das Urothel der Urethra (Harnröhre), der Ureteren (Harnleiter) oder des Nierenbeckens (1, 2).

Die weltweite Inzidenz von Harnblasenkarzinomen - in über 90% der Fälle in Form eines Urothelkarzinoms – lag 2018 bei geschätzten 549.000 Neuerkrankungen (3). Die Anzahl der Todesfälle im selben Jahr beläuft sich auf geschätzte 200.000 Fälle (3).

Männer weisen mit einer Inzidenzrate von 9,6 pro 100.000 Männer eine etwa vierfach höhere Inzidenzrate auf als Frauen (3). Frauen hingegen weisen zum Zeitpunkt der Diagnose öfter bereits lokal fortgeschrittene Karzinome auf, und ein überwiegender Teil der verfügbaren Daten bringt sie mit höherer Mortalität und höherem Risiko eines Rezidivs nach Therapie sowie einem höheren Risiko eines Progresses während Therapie in Verbindung (4). Als großer kausaler Faktor für die höhere Inzidenz bei Männern gilt die - unter Männern ebenfalls erhöhte - Prävalenz des Hauptrisikofaktors Tabak-Konsum. Als weitere Faktoren, die zu Unterschieden in Inzidenz und Outcome führen, werden geschlechtsabhängige (berufsbedingte) Exposition gegenüber kanzerogenen Chemikalien, geschlechtsabhängige Unterschiede in Hormonhaushalten, unterschiedliche Ausprägungen von Enzym Aktivitäten und Disparitäten in der Diagnostik zwischen den Geschlechtern diskutiert (4).



Das Urothelkarzinom der Harnblase (UBC) ist eine Erkrankung vor allem des höheren Lebensalters, mit einem zum Zeitpunkt der Diagnosestellung medianen Lebensalters von 69 Jahren bei Männern und 73 Jahren bei Frauen (5). Das 5-Jahres-Überleben hängt stark von der individuellen Ausprägung und eventuellen Metastasierung des Primärtumors ab, die auf Basis der UICC-TNM-Klassifikation und nach den UICC-Stadien I-IV eingeteilt wird. Das 5-Jahres-Überleben rangiert dabei von 97% (im Stadium I) bis 22% (im Stadium IV) (5).

## 1.2 Risikofaktoren des Urothelkarzinoms der Harnblase

Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines UBCs gilt der Tabak-Konsum. In einer prospektiven Kohortenstudie mit einem Kollektiv von 465.000 Individuen des „National Institutes of Health–ARP Diet and Health Study Cohort“ fand man bei Rauchern einen signifikanten Anstieg des Risikos für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms, sowohl für Männer als auch für Frauen (6). Tabak-Konsum gilt als ursächlich für 50-65% der Fälle männlicher Erkrankter und für 20-30% der Fälle weiblicher Erkrankter (6). Weiterhin korrelieren die Intensivität und Dauer des Tabak-Konsums mit der Aggressivität des entwickelten Tumors (7).

Der zweitwichtigste Risikofaktor ist die Exposition gegenüber kanzerogenen Chemikalien, vor allem gegenüber aromatischen Aminen. Eine solche Exposition erfolgt oftmals durch Berufstätigkeit in Farbe, Metall oder Petroleum verarbeitenden Industrien (8). Mit der Exposition gegenüber aromatischen Aminen werden etwa 7,1% der Urothelkarzinome der Harnblase der Männer beziehungsweise 1,9% der Frauen ursächlich in Verbindung gebracht (9).

Ernährung und Flüssigkeitsaufnahme können ebenfalls zu einem erhöhten Risiko eines UBCs beitragen. Hier gelten eine Arsen Belastung und ein starker Chlorgehalt des Trinkwassers als kanzerogene Faktoren. Die Höhe der Trinkmenge wird im Fall der Aufnahme sauberen Trinkwassers als protektiver Faktor diskutiert, im Fall der Aufnahme verunreinigten Trinkwassers als ein möglicher Risiko-erhöhender Faktor (8).

In Bezug auf die Ernährung wurden bisher keine klaren Risikofaktoren identifiziert. Im Gegensatz zu anderen Krebsarten scheint ein hoher Konsum roten Fleisches keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben. Ebenso wenig scheint sich ein hoher body mass index (BMI) auf das Risiko eines UBCs auszuwirken (8).

Faktoren im Rahmen medizinischer Behandlung, die mit einem erhöhten Risiko assoziiert wurden, sind ionisierende Bestrahlungen des kleinen Beckens und Einnahme folgender Medikamente: Cyclophosphamid (Zytostatikum) und Pioglitazon (Antidiabetikum) (8).

Weiter mit erhöhtem Risiko assoziiert werden chronischer Harnverhalt und chronische Entzündungen der Harnblase, auch im Rahmen der Schistosomiasis (eine chronische Entzündung der Blase infolge eines parasitären Wurmbefalls, vor allem in nördlichen Teilen Afrikas auftretend) (8).

### 1.3 Klassifikation

#### 1.3.1 UICC-TMN-Klassifikation

Die Ausdehnung und Metastasierung des Primärtumors wird anhand der UICC-TMN Kriterien klassifiziert (10) (siehe Tabelle 1).

Klassifikation	Tumor
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „flache Neoplasie“
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a</li> <li>• T2b</li> </ul>	Tumor infiltriert Muskularis propria <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor infiltriert oberflächliche Muskularis propria (innere Hälfte)</li> <li>• Tumor infiltriert tiefe Muskularis propria (äußere Hälfte)</li> </ul>
T3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a</li> <li>• T3b</li> </ul>	Tumor infiltriert perivesikales Gewebe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroskopisch</li> <li>• makroskopisch (extravesikale Raumforderung)</li> </ul>
T4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4a</li> <li>• T4b</li> </ul>	Tumor infiltriert: Prostatastroma oder Samenbläschen, oder Uterus, oder Vagina oder Becken- oder Bauchwand <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor infiltriert Prostatastroma oder Samenbläschen oder Uterus oder Vagina</li> <li>• Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand</li> </ul>
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N+	Mindestens ein befallener Lymphknoten
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein

	hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: UICC-TMN-Klassifikation (10)

### 1.3.2 UICC-Stadieneinteilung

Basierend auf der UICC-TMN-Klassifikation werden Urothelkarzinome die das subepitheliale Bindegewebe infiltrieren in vier Stadien (I-IV) eingeteilt (10) (siehe Tabelle 2).

Stadium	Einteilung		
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2a-b	N0	M0
<b>III</b>	T3a-b	N0	M0
<b>IV</b>	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
	Alle T	N1-3	M0
	Alle T	Alle N	M1

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung (10)

## 1.4 Therapie des muskelinvasiven, nicht-metastasierten Urothelkarzinoms

Nach der Diagnose eines muskelinvasiven, nicht-metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase (auch bezeichnet als „lokalisiertes“ UBC) sollte ein interdisziplinäres Therapiekonzept zwischen den Fachdisziplinen der Urologie, der internistischen Onkologie, der Strahlentherapie und weiteren möglicherweise an der Behandlung involvierten Disziplinen erstellt werden. Die kurative Behandlung des muskelinvasiven, nicht-metastasierten Urothelkarzinoms ist bei operablen Patienten die radikale Zystektomie (RC, operative Entfernung der Harnblase) (11). Die radikale Zystektomie sollte dabei innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung erfolgen, andernfalls riskiert man eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens (12). Bei der Standard-RC werden (zusätzlich zur Entfernung der Harnblase) beim Mann die distalen Ureteren, Lymphknoten, sowie die Prostata und die Samenblasen entfernt, bei der Frau zusätzlich die Harnröhre, Teile der Vagina und der Uterus. Eine Entfernung der lokalen Lymphknoten gilt ebenfalls als wichtiger Bestandteil der RC (11).

Bei Patienten mit den im Folgenden geschilderten TMN-Klassifikationen sollte - wenn möglich - vor dem operativen Eingriff eine neoadjuvante Therapie (NAC) erfolgen: T2/N0,  $\geq$  T3/NX, TX/N+. Diese Empfehlung gilt allerdings nur für Patienten, die für den Erhalt einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie geeignet sind (siehe Tabelle 3), da nur bei dieser Gruppe ein signifikanter, absoluter Überlebensvorteil von 5% in randomisierten Studien nachgewiesen werden konnte (11).

Bei Patienten mit lokalisiertem „Hoch-Risiko“ Urothelkarzinom nach der Zystektomie - ab einem pathologischen T3/4 im Zystektomiepräparat oder bei befallenen regionalen Lymphknoten (mind. N1) – sollte zudem eine adjuvante Chemotherapie (AC) empfohlen werden, sofern keine NAC im Vorfeld verabreicht wurde. Auch in diesem Kontext wird eine Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen (11).

## 1.5 Bisherige First-Line Therapien des metastasierten Urothelkarzinoms (Stadium IV)

Im Stadium IV des Urothelkarzinoms erfolgt eine palliative Behandlung. Therapie der Wahl ist die Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie von Cisplatin und Gemcitabin. Weiterhin kann auch die Kombinationen von Cisplatin mit Methotrexat, Vinblastin und Adriamycin verabreicht werden MVAC (PMID: 3054909). Allerdings sind über 50% der Patienten mit Urothelkarzinomen nicht in der Lage eine Cisplatin-haltige Therapie zu erhalten und werden daher als nicht Cisplatin-fähig bezeichnet (11). Kontraindikationen für

eine Cisplatin-haltigen Chemotherapie bestehen, da die Toxizität des Wirkstoffs eventuell bestehende Komorbiditäten verstärken kann, und sind der Tabelle 3 zu entnehmen (13).

Parameter	Spezifizierung
Allgemeinzustand	Karnofsky Performance Score $\leq$ 60 und/oder ECOG Performance Status $\geq$ 2
Kreatinin-Clearance	60 ml/min
Hörverlust	CTCAE (common terminology criteria of adverse effects) Grad 2 oder höher
Periphere Polyneuropathie	CTCAE Grad 2 oder höher
Herzinsuffizienz	NYHA Klasse III + IV

Tabelle 3: Kontraindikationen einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie (13)

### 1.5.1 Bisherige Erstlinien-Therapien Cisplatin-fähiger Patienten

Sofern keine Kontraindikationen vorliegen ist die Therapie der Wahl Cisplatin-fähiger Patienten die Kombination der Chemotherapeutika Cisplatin und Gemcitabin. Das mediane Überleben unter dieser Therapie liegt bei etwa 33 Monaten (14) (wenn keiner der im Folgenden angeführten, in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit prognostisch ungünstigen Faktoren vorliegt), verglichen mit etwa 9-12 Monaten bei nicht Cisplatin-fähigen Patienten (15). Die Ansprechrate liegt etwa bei 49% (11).

Als im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit prognostisch ungünstig gelten die Faktoren schlechter Allgemeinzustand (operationalisiert als ein gemessener Karnofsky Performance Status  $\leq$  80) und das Vorliegen von viszerale Metastasen oder Knochenmetastasen (16). Die Anwesenheit beider Faktoren verkürzt das mediane Überleben auf etwa 10 Monate unter Cisplatin-haltiger Chemotherapie (14).

Eine alternative Erstlinientherapie ist die Gabe von Cisplatin mit den Chemotherapeutika Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin als vierfache Kombination (MVAC). Die Ansprechrate dieser Therapie liegt bei etwa 46% (11). Sie gilt als ebenso wirksam wie die Kombination Cisplatin/Gemcitabin, aber auch als toxischer (11).

### 1.5.2 Bisherige Erstlinien-Therapien nicht Cisplatin-fähiger Patienten

Bestehen Kontraindikationen gegen die Gabe von Cisplatin (siehe Tabelle 3) kann es durch Wirkstoff-Kombinationen, die das Chemotherapeutikum Carboplatin erhalten, ersetzt werden. Allerdings erwiesen sich Carboplatin-basierte Chemotherapien gegenüber den Cisplatin-basierten als weniger effektiv: es zeigten sich niedrigere partielle als auch niedrigere vollständige Ansprechraten der Erkrankten (17).

Die objektive Ansprechraten (ORR) auf Gemcitabin/Carboplatin lag in einer randomisierten Phase II/III Studie des EORTC bei 42% der Patienten (15). Der Anteil der ausgewerteten Patienten, die schwere toxische Nebenwirkungen erlitten, bei 13,6% (15). Das in dieser Studie gemessene mediane Überleben lag bei 9,3 Monaten (15).

Bei Patienten, die weder für eine Cisplatin-basierte noch eine Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapie geeignet sind, kann eine Monochemotherapie, beispielsweise mit Gemcitabin oder Carboplatin eingesetzt werden. Bei Monochemotherapie mit Gemcitabin zeigte sich ein objektive Ansprechraten von 28%, das mediane insgesamte Überleben lag bei etwa 13,5 Monaten (18, 19). Carboplatin zeigte als Monotherapie in einer kleineren Phase II Studie eine deutlich geringere Effektivität (20).

## 1.6 Die Immuntherapie als neue Therapieoption

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es lange Zeit nur geringe Fortschritte in der systemischen Tumortherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (18). Dies hat sich mit der Zulassung einer Reihe von immunmodulatorischen Wirkstoffen in den USA und in Europa geändert. Bevor die im europäischen Raum zugelassenen Wirkstoffe Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab einzeln vorgestellt werden, erfolgt eine Erklärung des gemeinsamen Wirkmechanismus.

### 1.6.1 Physiologische Abtötung entarteter Tumorzellen durch das Immunsystem

Das menschliche Immunsystem versucht, zu Tumorzellen transformierte Körperzellen an ihrer Replikation zu hindern und abzutöten. Eine essentielle Rolle spielen dabei die sogenannten CD8+-T-Effektor-Zellen (auch zytotoxische T-Zellen genannt) des Immunsystems (21). Eine wichtige Funktion der CD8+-T-Effektorzellen ist die Erkennung und Abtötung körpereigener entarteter oder virusinfizierter Zellen (22). Um diese Funktion zu erfüllen, kontrollieren sie von Körperzellen auf ihren MHC-I-Komplexen präsentierte

Antigene, indem sie mit ihrem T-Zell-Rezeptor – unterstützt vom CD8-Protein – vorübergehend an die präsentierende Körperzelle binden (23). Werden die präsentierten Antigene als pathogen eingestuft, beginnt die Einleitung der Apoptose (programmierter Zelltod) der entarteten Körperzelle, initiiert mittels Ausschüttung proapoptotischer Substanzen oder zytotoxischer Wirkstoffe (wie Perforine oder Granzyme) oder direkter Stimulation des sogenannten Fas-Rezeptors („Todesrezeptors“) der Körperzelle (24).

### **1.6.2 Die Rolle der PD-1/PD-L1-Interaktion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen**

Die Interaktion von T-Zellen mit anderen Körperzellen ist sehr komplex und wird noch nicht vollständig verstanden. Eine Schlüsselposition in der Interaktion scheinen jedoch unter anderem die folgenden Oberflächenproteine einzunehmen: das „Programmed Cell Death Protein 1“ (PD-1) und der „Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1“ (PD-L1) (25). Diese Proteine werden auch als Immun-Checkpoint-Moleküle bezeichnet und werden sowohl von T-Zellen als auch anderen Körperzellen exprimiert. Die physiologische Funktion der PD-1/PD-L1-Interaktion ist die Hemmung der laufenden Immunantwort im Rahmen einer Feinregulation oder Stoppen der Immunantwort (26). Physiologisch ist dieser Prozess essentiell für den Erhalt der Selbst-Toleranz gegenüber gesunden Körperzellen, für die Regulation der Dauer und Stärke der Immunantwort und den Schutz von gesunden Zellgeweben im Rahmen einer Immunantwort gegenüber infizierten oder entarteten Zellen (26).

Das pathogene Potential der PD-1/PD-L1-Interaktion hingegen zeigt sich, wenn Tumorzellen diese Immun-Checkpoint-Moleküle überexprimieren und sich damit dem Immunsystem gegenüber als nicht eliminationsbedürftige Zellen präsentieren (26). Wenn durch diesen Prozess die - eigentlich adäquate - Immunantwort unterdrückt wird, kann die klinische Konsequenz dieser pathologischen Suppression der Progress oder die Metastasierung des Tumors sein (26).

### **1.6.3 Wirkmechanismus der Checkpoint-Inhibitoren im Rahmen der Immuntherapie**

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren wirkt auf Basis der zuvor geschilderten Rezeptor-Liganden-Interaktion von PD-1/PD-L1 (26). Die in Europa zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Dissertation zur Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab

entsprechen in ihrer molekularen Struktur allesamt monoklonalen Antikörpern. Nivolumab und Pembrolizumab richten sich dabei gegen das Oberflächenprotein PD-1, Atezolizumab gegen den zugehörigen Liganden PD-L1. Ziel der Blockade ist die Verhinderung der PD-1/PD-L1 Interaktion und somit die Prävention eines durch das Tumorgewebe ausgelösten immunsuppressiven Effekts auf das Immunsystem (26).

#### **1.6.4 Pembrolizumab: Daten zur Effektivität und Toxizität beim Urothelkarzinom**

Pembrolizumab ist ein monoklonaler IgG4 Antikörper, der gegen das Oberflächenprotein PD-1 gerichtet ist (27). Der Wirkstoff wurde in der randomisierten Phase III Keynote-045 Kontrollstudie evaluiert, in die 542 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom eingeschlossen wurden, die während oder innerhalb eines Jahres nach Erhalt einer Platinumbasierten Chemotherapie einen Progress erlitten oder ein Rezidiv aufzeigten (28). Im Vergleich zur Chemotherapie führte die Therapie mit Pembrolizumab zu einem verbesserten Gesamtüberleben (10,3 Monate vs. 7,4 Monate; HR 0,73; 95% CI 0,59-0,91) (27). Auch die objektive Ansprechrate (ORR) zeigte sich mit 21% gegenüber der Chemotherapie mit 11% verbessert (27). Therapie-bezogene Nebenwirkungen der Stufe 3 traten mit 16,5% deutlich seltener auf, verglichen mit einer Inzidenz von 50,2 % bei Chemotherapien (27).

#### **1.6.5 Atezolizumab: Daten zur Effektivität und Toxizität beim Urothelkarzinom**

Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, gerichtet gegen das Oberflächenprotein PD-L1 (27). In der klinischen Phase II „IMvigor210 Studie“ zeigte Atezolizumab bei einem Kollektiv von 310 Platinum-refraktären Patienten eine objektive Ansprechrate von 16% und ein komplettes Ansprechen von 7%, eine Verbesserung im Vergleich zum Ansprechen einer Chemotherapie im Second-Line-Setting (27).

In der folgenden randomisierten Phase III Kontrollstudie „IMvigor211“ wurde Atezolizumab erneut evaluiert (29). Das Patientenkollektiv bestand aus 931 Platinum-refraktären Patienten, die entweder Atezolizumab (n=467) oder einen Wirkstoff einer zytotoxischen Chemotherapie (n=464) erhielten (29). Im Rahmen dieser Studie wurde das Patientenkollektiv vor Erhalt der Therapie weiter unterteilt, nach der diagnostizierten PD-L1-Expression der Patienten (29). Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben unterschied sich in der „IC2/3 Population“ (n=234), der Subgruppe mit der höchsten PD-L1 Expression (über 5% der Tumor-infiltrierenden Immunzellen wiesen PD-L1-Expression auf), jedoch nicht signifikant von der die Chemotherapie erhaltenen Kontrollgruppe: das mediane



Gesamtüberleben betrug für die IC2/3 Atezolizumab Gruppe (n=116) 11,1 Monate (95% CI 8,6-15,5), für die IC2/3 Chemotherapie Gruppe (n=118) hingegen 10,6 Monate (HR 0,87; 95% CI 0,63 – 1,21; p=0,41) (29). Die objektiven Ansprechraten zeigten mit 23% in der Atezolizumab-Gruppe und 22% in der Chemotherapie-Gruppe ebenfalls ähnliche Werte (29). In Bezug auf die Toxizität zeigte sich in der „Intention to treat population“ (n=902) jedoch eine geringere Toxizität von Atezolizumab: 43% der Chemotherapie-erhaltenen Patienten erlitten Therapie-bezogene Nebenwirkungen der CTCAE (common terminology criteria of adverse effects) Stufe 3, während im Vergleich dazu nur 20% der Atezolizumab-erhaltenden Patienten Nebenwirkungen derselben Stufe erlitten (29).

#### **1.6.6 Nivolumab: Daten zur Effektivität und Toxizität beim Urothelkarzinom**

Nivolumab ist als IgG4-Antikörper gerichtet gegen das Oberflächenprotein PD-1. Die Effektivität von Nivolumab wurde unter anderem in der Phase II „Checkmate 275“ Studie evaluiert (27). In der Studie erhielten 270 Platinum-refraktäre Patienten mit metastasierten Urothelkarzinomen alle zwei Wochen eine Dosis von 3mg/kg Nivolumab (27). Es ließ sich eine objektive Ansprechrates von 19,6% (n=56) beobachten, darunter bei 6 Patienten ein vollständiges Ansprechen (complete response) (27). Das mediane Gesamtüberleben im Patientenkollektiv lag bei 8,7 Monaten (27). Therapie-bezogene Nebenwirkungen der Stufe 3 oder 4 nach CTCAE traten bei 18% der Patienten auf, am häufigsten darunter Müdigkeit und Durchfall (27).

#### **1.6.7 Zulassung von Pembrolizumab und Atezolizumab in der Erstlinientherapie des Urothelkarzinoms**

Die Ergebnisse der IMvigor210-Studie (PMID: 25428503) führten im Jahr 2017 zur Zulassung des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab in der Erstlinientherapie von Cisplatin-ungeeigneten Patienten, während die Ergebnisse der Keynote-052-Studie (PMID: 28967485) zur Zulassung von Pembrolizumab in der gleichen Indikation führten. Allerdings wurde im Sommer 2018 wiederum eine Zulassungsbeschränkung durch die EU-Kommission für die besagten Checkpoint-Inhibitoren der Erstlinie erteilt. Grund für diese Entscheidung waren die frühen Ergebnisse der IMvigor 130 Studie für Atezolizumab, sowie die Ergebnisse der KEYNOTE-361 Studie für Pembrolizumab. In diesen Phase-3-Studien zeigten Tumore mit einer hohen PD-L1-Expression auf der Zelloberfläche ein höheres Ansprechen auf die Immuntherapie. Dies führte schließlich zu einer Beschränkung der Zulassung der Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie bei nicht Cisplatin-fähigen Patienten auf Tumoren, die immunhistochemisch eine

hohe PD-L1 Expression aufwiesen (gemessen als Immune Cell Score (IC) >5% für Atezolizumab und Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  für Pembrolizumab).

## 2 Fragestellung und aktuelle Datenlage

### 2.1 Evaluation des Einflusses der PD-(L)1-Inhibitoren auf die Lebensqualität

Die Auswahl der adäquaten Therapie entspricht in der klinischen Praxis oft einer äußerst komplexen Entscheidungsfindung, in der neben vielen weiteren Faktoren Nutzen und Risiken für den Patienten sowie Effektivität und Kosten der Therapie für unser Gesundheitssystem berücksichtigt werden müssen. Die Autoren des 2018 erschienenen Systematic Reviews „Health-related quality of science in cancer patients treated with PD-(L)1 inhibitors“ beurteilen die Bewertung von Wirkstoffen gegen Krebserkrankungen als zu einseitig ausgerichtet an Outcome-Parametern wie „Überleben“ und „Tumorkontrolle“, und kritisieren weiterhin die unzureichende Einbeziehung der Lebensqualität des Patienten als wichtigen Faktor (30).

Vor diesem Hintergrund ist das Ziel der vorliegenden Dissertation die Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom in zwei verschiedenen Therapiegruppen. Als Interventionsgruppe definiert ist die Gruppe an untersuchten Patienten, die als Therapie einen der neu entwickelten PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren und somit eine „Immuntherapie“ erhalten. Die Kontrollgruppe besteht aus jenen untersuchten Patienten, die als Therapie eine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Die hauptsächliche Fragestellung dieser Dissertation ist somit die Evaluation des Einflusses der neuen Immuntherapie auf die Lebensqualität der Patienten, und der Vergleich in dieser Frage zu den bisher etablierten, zytotoxischen Chemotherapien.

### 2.2 Publierte Daten aus randomisierten Kontrollstudien zur Fragestellung

#### 2.2.1 Pembrolizumab vs. Chemotherapie bei Platinum-refraktären Patienten

Bellmunt et al. veröffentlichten im März 2018 Daten aus der Keynote-045 Phase III Studie mit Bezug zur „health-related quality of life“ (gesundheitsbezogene Lebensqualität, abgekürzt HRQoL). Das Patientenkollektiv bestand aus 542 Patienten, darunter Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinomen, die während Erhalt einer Platinum-basierten

Chemotherapie einen Krankheitsprogress aufzeigten sowie Patienten mit lokalisierten, muskelinvasiven Urothelkarzinomen, die innerhalb eines Jahres nach Erhalt einer neoadjuvanten oder adjuvanten platinum-basierten Therapie ein Rezidiv erlitten (31). Von den 542 Patienten wurden 519 Patienten in HRQoL-Analysen eingeschlossen, wovon n=266 den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie erhielten (und somit eine Immuntherapie), und n=253 Patienten hingegen eine Chemotherapie mit einem der folgenden Wirkstoffe: Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin (31). Der Fokus bei den HRQoL-Analysen lag auf den Parametern „Time to deterioration“ (TTD) und „mean change from baseline to week 15“ des Parameters Global Health Score“ (Range von 0-100), ermittelt mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen, der auch bei der Datenerhebung dieser Dissertation eingesetzt wurde (31).

Die Pembrolizumab-Einnahme verlängerte im Vergleich zur Chemotherapie – den Parameter TTD im Global Health Score signifikant (median: 3,5 Monate vs. 2,3 Monate; hazard ratio 0,72; nominal one-sided p=0,004) (31).

Auch beim Parameter „Mean Change from baseline to week 15“ zeigte sich ein positiver Effekt von Pembrolizumab: die mittlere Abweichung vom Baseline-Mittelwert des erhobenen Global Health Scores (Range 0-100) war, bei einem Konfidenzintervall von 95%, 0,69 (-2,40 bis 3,77) für Pembrolizumab und -8,36 (-11,84 bis 4,89) für die Chemotherapie (Mittelwertdifferenz: 9,05 Punkte, 95% CI: 4,61 bis 13,50, nominal two-sided p<0,001) (31).

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass Patienten, die Pembrolizumab erhielten, stabile oder leicht verbesserte Lebensqualität aufwiesen, und Einbrüche in der Lebensqualität durch die Einnahme verzögert wurden (31).

## 2.2.2 Atezolizumab vs. Chemotherapie bei Platinum-refraktären Patienten

2017 veröffentlichten Powles et al. Daten einer randomisierten Phase III Kontrollstudie, die auch HRQoL-bezogene Daten enthielt. Als patient-reported outcomes wurden in der Studie die Parameter „global health status“, „physical functioning“ und „fatigue score“ definiert (29), allesamt Domänen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (der auch zur Erhebung der Daten im Rahmen dieser Dissertation verwendet wurde). Die Daten der erhobenen Scores sind den nachgeführten Tabellen zu entnehmen. Initial verschlechterten sich die erhobenen Mittelwerte der genannten Scores in der Atezolizumab-Gruppe, näherten sich jedoch dem Baseline-Wert nach mehreren Zyklen wieder an und verblieben danach annähernd auf diesem Niveau (29). Die Abweichungen vom Mittelwert traten in der Chemotherapie-Gruppe ausgeprägter auf, besonders bezüglich des Parameters „fatigue score“ (29). Die mittlere Zeit bis zur Verschlechterung in Bezug auf den „Global Health

Score“ zeigte sich in den untersuchten Patientengruppen auf vergleichbarem Niveau, während für die Parameter „physical functioning scale“ und „fatigue score“ in der Atezolizumab-Gruppe verbesserte Werte erhoben werden konnten (29).

**Daten zum Parameter: „Global Health Score“, Fragebogen EORTC-QLQ-C30, Range 0-100, höherer Wert entspricht höherer Lebensqualität (32)**

Therapie-Gruppe	Chemotherapie (Vinflunine, Paclitaxel oder Docetaxel)	Immuntherapie (Atezolizumab)
Insgesamte Anzahl der befragten Patienten	381	408
<b>Zeitpunkt Erhebung</b>	<b>Mittelwert „Global Health Status“, Range 0-100, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum Zeitpunkt</b>	<b>Mittelwert „Global Health Status“, Range 0-100, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum Zeitpunkt</b>
Baseline Score Therapiezyklus 1, Tag 1 (Zykluslänge = 21 Tage)	61,49 (22,30), n=380	64,19 (21,72), n=407
<b>Zeitpunkt Erhebung</b>	<b>Abweichung vom Baseline-Mittelwert, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum angegebenen Zeitpunkt</b>	<b>Abweichung vom Baseline-Mittelwert, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum angegebenen Zeitpunkt</b>
Zyklus 2, Tag 1	-5,47 (20,02), n=349	-6,18 (20,07), n=379
Zyklus 3, Tag 1	-3,76 (22,34), n=299	-4,67 (20,89), n=328
Zyklus 4, Tag 1	-1,48 (19,71), n=203	-0,53 (20,23), n=250
Zyklus 12, Tag 1	-3,95 (24,33), n=38	-0,56 (22,31), n=104
Zyklus 20, Tag 1	-2,27 (16,28), n=11	1,10 (21,88), n=68
Zyklus 28, Tag 1	-11,67 (7,45), n=5	-5,26 (33,82), n=19

Tabelle 4: Mittelwert und Abweichungen im Parameter „Global Health Status“ (Range 0-100, höherer Wert entspricht höherer Lebensqualität) des EORTC-QLQ-C30 (32)

Daten zum Parameter „Physical Functioning Score“, Fragebogen EORTC-QLQ-C30, Range 0-100, höherer Wert entspricht besserer Funktionalität (32)

Therapie-Gruppe	Chemotherapie-Gruppe (Vinflunine, Paclitaxel oder Docetaxel)	Immuntherapie-Gruppe (Atezolizumab)
Insgesamte Anzahl der befragten Patienten	381	408
<b>Zeitpunkt Erhebung</b>	<b>Mittelwert „Physical Functioning Scale“ Range 0-100, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum Zeitpunkt</b>	<b>Mittelwert „Physical Functioning Scale“ Range 0-100, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum Zeitpunkt</b>
Baseline Score Therapiezyklus 1, Tag 1 (Zykluslänge = 21 Tage)	74,23 (22,55), n=381	76,37 (19,66), n=408
<b>Zeitpunkt Erhebung</b>	<b>Abweichung vom Baseline-Mittelwert, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum angegebenen Zeitpunkt</b>	<b>Abweichung vom Baseline-Mittelwert, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum angegebenen Zeitpunkt</b>
Zyklus 2, Tag 1	-4,80 (15,70), n=351	-7,56 (18,24), n=385
Zyklus 3, Tag 1	-5,64 (17,37), n=303	-7,06 (19,62), n=331
Zyklus 4, Tag 1	-4,41 (16,25), n=202	-3,81 (17,49), n=254
Zyklus 12, Tag 1	-6,97 (20,20), n=39	0,89 (16,23), n=105
Zyklus 20, Tag 1	-3,03 (11,30), n=11	3,48 (13,56), n=69
Zyklus 28, Tag 1	-18,67 (24,68), n=5	3,51 (20,53), n=19

Tabelle 5: Mittelwert und Abweichungen im Parameter: „Physical Functioning Scale“ (Range 0-100, höherer Wert entspricht höherer Lebensqualität) des EORTC-QLQ-C30 (32)

**Daten zum Parameter „Fatigue Symptom Scale“, Fragebogen EORTC-QLQ-C30,****Range 0-100,****CAVE:** höherer Wert entspricht für „Symptom Scales“ höherem Schweregrad des Symptoms (und somit schlechterem Wohlbefinden) (32)

Therapie-Gruppe	Chemotherapie-Gruppe (Vinflunine, Paclitaxel oder Docetaxel)	Immuntherapie-Gruppe (Atezolizumab)
Insgesamte Anzahl der befragten Patienten	381	408
<b>Zeitpunkt Erhebung</b>	<b>Mittelwert „Fatigue Symptom Scale“ Range 0-100, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum Zeitpunkt</b>	<b>Mittelwert „Fatigue Symptom Scale“ Range 0-100, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum Zeitpunkt</b>
Baseline Score Therapiezyklus 1, Tag 1 (Zykluslänge = 21 Tage)	34,67 (26,66), n=381	32,87 (23,88), n=408
<b>Zeitpunkt Erhebung</b>	<b>Abweichung vom Baseline-Mittelwert, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum angegebenen Zeitpunkt</b>	<b>Abweichung vom Baseline-Mittelwert, (Standardabweichung), Anzahl befragter Patienten zum angegebenen Zeitpunkt</b>
Zyklus 2, Tag 1	10,71 (23,13), n=350	10,56 (21,82), n=385
Zyklus 3, Tag 1	11,04 (25,48), n=302	9,41 (24,80), n=329
Zyklus 4, Tag 1	7,48 (22,63), n=202	3,67 (23,57), n=254
Zyklus 12, Tag 1	5,70 (27,44), n=39	-0,95 (23,27), n=105
Zyklus 20, Tag 1	11,11 (28,97), n=11	-8,05 (21,7), n=69
Zyklus 28, Tag 1	15,56 (16,85), n=5	-12,28 (28,42), n=19

Tabelle 6: Mittelwert und Abweichungen im Parameter „Fatigue Symptom Scale“ (Range 0-100, höherer Wert entspricht höherem Schweregrad des Symptoms) des EORTC-QLQ-C30 (32)

## 3 Methodik

### 3.1 Datenerhebung

#### 3.1.1 Art der erhobenen Daten und Einschlusskriterien

Die Daten, die in der vorliegenden Dissertation ausgewertet wurden, wurden im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit prospektiv erhoben. Dabei wurden Patienten mit Urothelkarzinomen, die unsere Einschlusskriterien erfüllten und in der Urologischen Klinik der Universitätsklinik „LMU Klinikum München“ (Standort Großhadern) behandelt wurden, standardisierte Fragebögen vor Beginn und drei Monate nach Beginn der Therapie ausgehändigt.

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die als Erstlinien-Therapie entweder einen Wirkstoff einer zugelassenen zytotoxischen Chemotherapie oder immunmodulierende Checkpoint-Inhibitoren im Rahmen einer Immuntherapie erhalten. Neben den Fragebögen (die nachfolgend vorgestellt werden) wurde der ECOG-Status als klinischer Score zur Einschätzung des Allgemeinzustandes aus den Patientenakten erfasst und in einer Datenbank aufgezeichnet. Somit handelt es sich bei den in der vorliegenden Dissertation ausgewerteten Daten um prospektive, uni-zentrische Daten.

#### 3.1.2 Zeitpunkte und Art der Datenerhebung

Die Aushändigung der standardisierten Fragebögen an die Patienten erfolgte an zwei verschiedenen Zeitpunkten. Die erste Erhebung erfolgte als Baseline-Erhebung nach abgeschlossener Diagnosestellung des Urothelkarzinoms, jedoch noch bevor die Patienten die Therapie antraten. Die zweite Erhebung erfolgte drei Monate nach Beginn der Therapie, mit einer Toleranz von zusätzlich oder abzüglich einer Woche. Wenn Patienten vereinbarte Termine ausließen oder im genannten Zeitrahmen eines persönlichen Termins verhindert waren, wurde die zweite Erhebung in einer standardisierten telefonischen Befragung durchgeführt, nach den in den Manuals der Fragebögen zu findenden Anweisungen. Der Zeitpunkt „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt - wie in den Leitlinien empfohlen - das erste Follow-Up bei den Patienten erfolgt, und eine Datenerhebung zu diesem Zeitpunkt der Therapie die radiologischen Kontrollen und Patientengespräche sinnvoll ergänzt.

### **3.1.3 Auswahl der Fragebögen zur Datenerhebung**

Das 2016 erschienene Review „Assessing Symptom Burden in Bladder Cancer: An Overview of Bladder Cancer Specific Health-Related Quality of Life Instruments“ untersucht die in der klinischen Praxis gängigsten Messinstrumente zur Messung der Lebensqualität von an Blasenkrebs erkrankten Patienten (33). Da Harnblasenkarzinome wie in der Einleitung beschrieben in über 90% der Fälle Urothelkarzinomen entsprechen, waren die Empfehlungen der Autoren auch bei der Auswahl der Messinstrumente der vorliegenden Dissertation relevant (3). Die Autoren empfehlen zur Messung der Lebensqualität Messinstrumente, die Daten sowohl zu Blasenkarzinomen-spezifischen Beschwerden als auch zum allgemeineren Wohlbefinden der Patienten erheben (33). Vor diesem Hintergrund wurden die im Folgenden vorgestellten Fragebögen ausgewählt.

### **3.1.4 Fragebogen: EORTC-QLQ-C30 (Version 3)**

Der EORTC-QLQ-C30 wurde als Fragebogen mit dem Anspruch entwickelt, bei allen Tumorentitäten eingesetzt werden zu können (33). Er erhebt Daten zunächst zu verschiedenen Funktionsfähigkeiten der Patienten (physisch, emotional, kognitiv, sozial und „Rolle“ im Sinne der Fähigkeit, Rollenanforderungen zu erfüllen) (33). In den „Symptom Scales“ werden Fragen zu Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen gestellt (33). In den sechs „single items“ schließlich Fragen zu Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetit, Konstipation, Durchfall und finanziellen Schwierigkeiten durch Kosten der Therapie. Der „Global Health Status“ als abschließende Erhebung des Fragebogens generiert Daten zur allgemeinen Lebensqualität des Patienten (33).

### **3.1.5 Fragebogen: FACT-BL (Fassung 4)**

Der FACT-BL ist als Blasentumor-spezifischer, validierter Fragebogen darauf ausgerichtet, spezifische Beschwerden zu erfassen, die im Rahmen von Blasentumoren auftreten können (33). Er setzt sich als Messinstrument zusammen aus dem FACT-G-Fragebogen, der Daten zum allgemeinen Wohlbefinden erhebt, und einer Erweiterung um 12 spezifische Fragen, die sich auf Symptome und Funktionen beziehen, die bei Erkrankung an Blasentumoren oder deren Therapie auftreten beziehungsweise beeinträchtigt sein können (33). Diese



spezifischen Fragen erheben Daten zu Urin – sowie Stuhlkontinenz, Dysurie, Sexualfunktionen, Gewichtverlust, Körperbild und Schwierigkeiten bei einem eventuell vorliegendem künstlichen Blasenausgang. Aus den beantworteten Frageitems kann letztlich ein einzelner Score mit einer Range von 0-156 gebildet, der eine Aussage über das allgemeinere Wohlbefinden als auch über die Lebensqualität in Gegenwart Blasentumor-spezifischer Beschwerden trifft (33).

### 3.1.6 Fragebogen: EQ-VAS

Dieses Messinstrument stellt anstelle von Fragen die Aufforderung an den Patienten, die subjektiv empfundene Lebensqualität durch das Setzen eines Kreuzes auf einer vertikalen Linie (beschriftet als Skala mit den Werten 0-100) anzugeben. Der Wert 0 repräsentiert dabei die „schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“, der Wert 100 die „beste Gesundheit“. Vorteile des EQ-VAS sind neben der intuitiven und schnellen Beantwortung durch den Patienten (und der damit verbundenen einfachen Wiederholbarkeit im QoL Monitoring) vor allem das Erfassen eines Wertes über die Lebensqualität des Patienten, die durch jede dem Patienten gegenüber relevante Einflussgröße bestimmt wird (34).

## 3.2 Datenauswertung

Die Daten wurden mit der Statistik Software „IBM SPSS Statistics“ (Version 27) ausgewertet. Für die Analyse der Entwicklung der Daten innerhalb der Patientengruppen, zwischen den beiden Datenerhebungen, wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Für die Analyse der Daten als Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen am Zeitpunkt 1 „Vor Therapie“ und Zeitpunkt 2 „Drei Monate nach Beginn Therapie“ wurde der Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Die abgebildeten Diagramme wurden mithilfe der IBM Software SPSS erstellt. In die statistischen Analysen eingeschlossen wurden die folgenden Parameter: der „Global Health Status“ des EORTC-QLQ-C30, der „FACT-BL Total Score“ des FACT-BL-Fragebogens, der „EQ-VAS“ des EQ-5D-5L-Fragebogens und die fünf funktionellen Subskalen des EORTC-QLQ-C30 „Physical Functioning“, „Role Functioning“, „Emotional Functioning“, „Social Functioning“ und „Cognitive Functioning“. Als Primary Outcomes des Projektes wurde die Lebensqualität der Patienten definiert, operationalisiert als der „Global Health Status“ des EORTC-QLQ-C30 sowie als der „FACT-BL-Total Score“ des FACT-BL-Fragebogens.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vorstellung des Patientenkollektivs

#### 4.1.1 Verteilung auf die Therapiegruppen „Immuntherapie“ und „Chemotherapie“

Insgesamt konnten letztlich Daten von n=36 Patienten, die unsere Einschlusskriterien erfüllten, die Therapie im Verlauf nicht abbrachen und bei denen zu den in der Methodik aufgeführten Zeitpunkten eine Befragung möglich war, ausgewertet werden. Dieses Patientenkollektiv unterteilt sich in die beiden Therapiegruppen „Immuntherapie“ und „Chemotherapie“ wie folgt:

n=17 Patienten erhielten einen Checkpoint-Inhibitor und damit eine Immuntherapie, n=19 Patienten dagegen einen Wirkstoff einer zytotoxischen Chemotherapie.

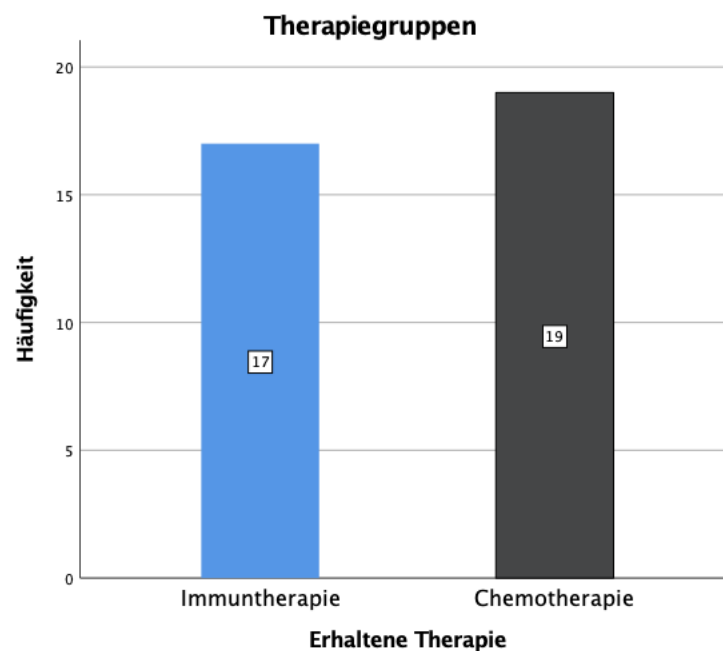


Abbildung 7: Verteilung der Patienten auf die beiden Therapiegruppen

#### 4.1.2 Aufführung der erhaltenen Wirkstoffe im Rahmen der Immun- und Chemotherapie

In der Immuntherapie-Gruppe erhielten 14 Patienten den PD-1-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab und 3 Patienten den PD-L1-Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab. In der Chemotherapie-Gruppe erhielten 11 Patienten die zytotoxischen Wirkstoffe Gemcitabin und Cisplatin, 8 Patienten dagegen die Wirkstoffe Gemcitabin und Carboplatin.

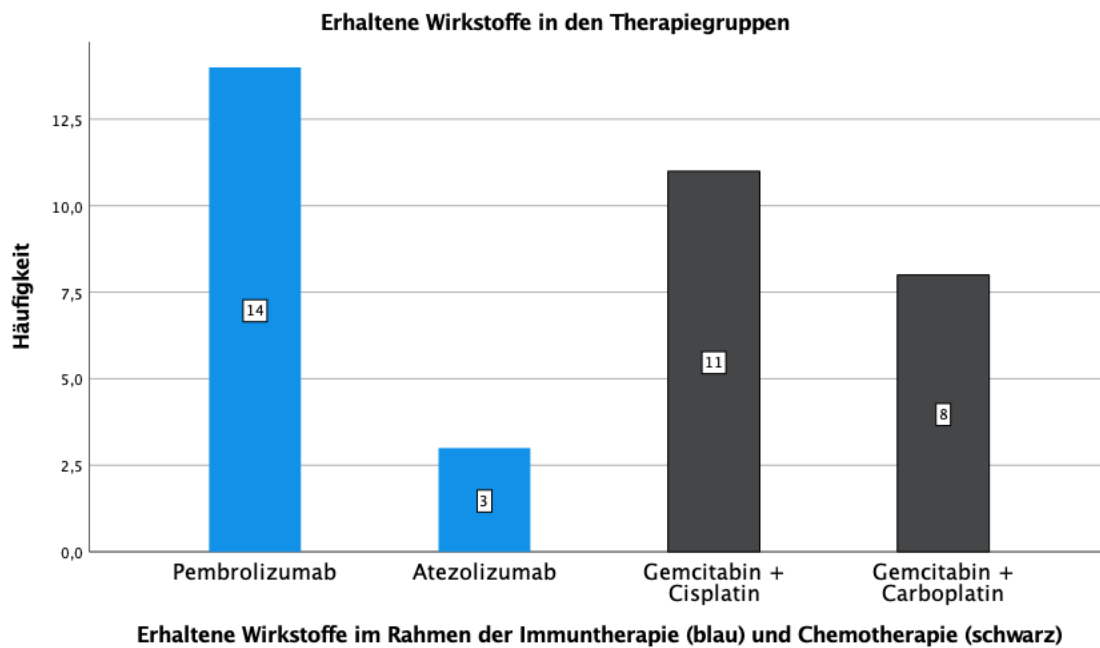


Abbildung 8: Erhaltene Wirkstoffe in den Therapiegruppen

### 4.1.3 Verteilung des Parameters Geschlecht

In Bezug auf das Geschlecht konnten die Patienten zwischen den Angaben: „weiblich“, „männlich“ und „divers“ wählen. 13 Patienten des analysierten Patientenkollektivs waren weiblichen, 23 Patienten männlichen Geschlechts, kein Patient wählte die Geschlechtskategorie „divers“.

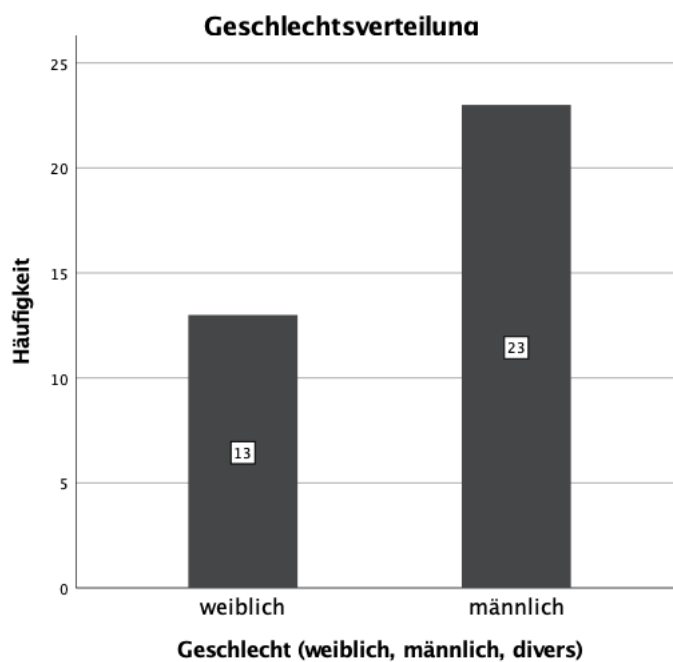


Abbildung 9: Geschlechtsverteilung im gesamten Patientenkollektiv

In der Immuntherapie Gruppe (n=17) waren n=10 Patienten männlichen Geschlechts (58,8%), im Vergleich dazu liegt in der Chemotherapie Gruppe (n=19) der Anteil an Männern mit n=13 (68,4%) etwas höher.

**Geschlechtsverteilung Immuntherapie-Gruppe**

		Häufigkeit	Prozent
Geschlecht	weiblich	7	41,2
	männlich	10	58,8
	Gesamt	17	100,0

Tabelle 10: Geschlechtsverteilung Immuntherapie-Gruppe

**Geschlechtsverteilung Chemotherapie-Gruppe**

		Häufigkeit	Prozent
Geschlecht	weiblich	6	31,6
	männlich	13	68,4
	Gesamt	19	100,0

Tabelle 11: Geschlechtsverteilung Chemotherapie-Gruppe

#### 4.1.4 Altersverteilung des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter im untersuchten Patientenkollektiv betrug zum Zeitpunkt der Auswertung näherungsweise 73,9 Jahre, wobei der jüngste Patient ein Alter von 44 Jahren und der Älteste ein Alter von 89 Jahren aufwies. Jeweils über ein Drittel der Patienten entfielen, wie der folgenden Abbildung zu entnehmen, auf die Altersstufen „71 bis 80 Jahre“ und „81 bis 90 Jahre“.

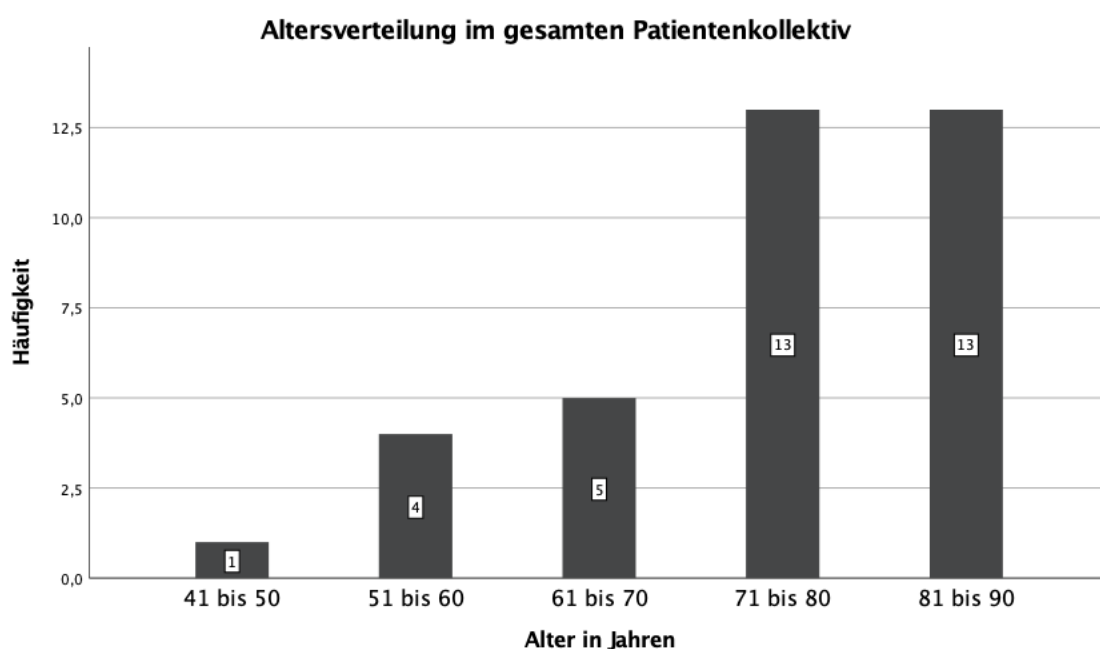


Abbildung 12: Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv

Für die beiden Therapiegruppen im Vergleich ergibt sich für die Chemotherapie-Gruppe ein Altersdurchschnitt von näherungsweise 71,2 Jahren, für die Immuntherapie-Gruppe ein Altersdurchschnitt von näherungsweise 76,9 Jahren.

**Alter der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter in Jahren	19	44	89	71,21	12,376
	19				

*Tabelle 13: Altersverteilung der Chemotherapie-Gruppe*

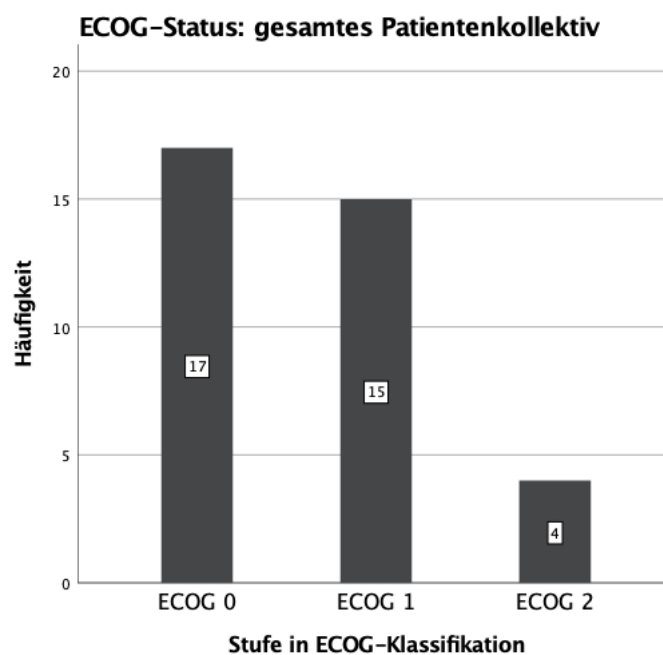
**Alter der Patienten in der Immuntherapie-Gruppe**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter in Jahren	17	62	86	76,94	7,988
	17				

*Tabelle 14: Altersverteilung der Immuntherapie-Gruppe*

#### 4.1.5 ECOG-Status im untersuchten Patientenkollektiv

Der ECOG-Status wurde beim untersuchten Kollektiv im Sinne eines Indikators für den Allgemeinzustand der Patienten erhoben. 17 Patienten wiesen einen ECOG Status von 0 und damit die bestmögliche Einschätzung im Rahmen des ECOG-Klassifikationssystem auf, 15 Patienten einen ECOG-Status von 1 und 4 Patienten einen ECOG-Status von 2.



*Abbildung 15: Verteilung des ECOG-Status im gesamten Patientenkollektiv*

Für die beiden Therapiegruppen getrennt betrachtet zeigte sich eine Verteilung des Parameters „ECOG-Status“, die einen Vergleich der beiden Gruppen zulässt (wie in den folgenden Abbildungen ersichtlich).

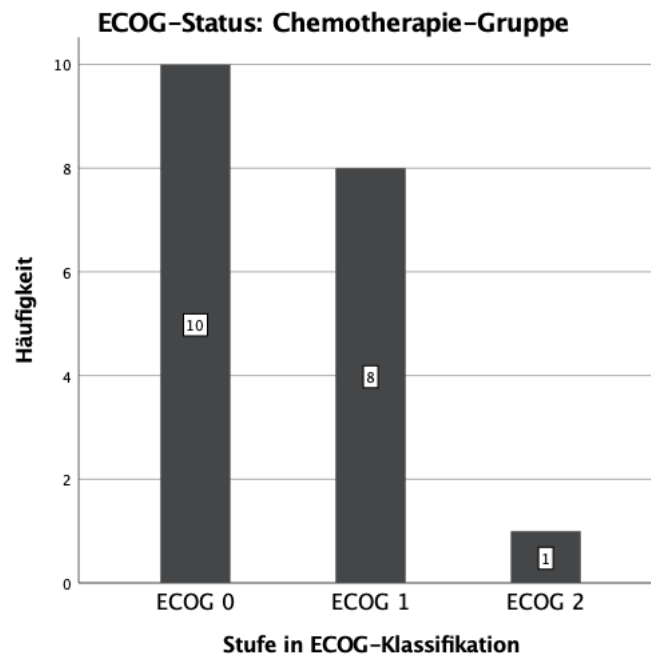


Abbildung 16: ECOG-Status in der Chemotherapie-Gruppe

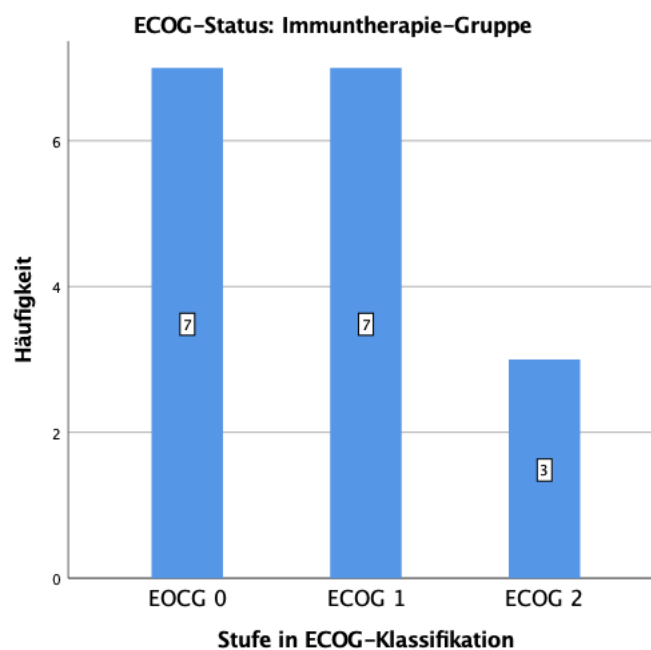


Abbildung 17: ECOG-Status in der Immuntherapie-Gruppe

## 4.2 Entwicklung der erhobenen Daten im Verlauf innerhalb der Patientengruppen

### 4.2.1 Entwicklung des Parameters „Global Health Status“ innerhalb der Patientengruppen

Der durch den EORTC-QLQ-C30 erhobene „Global Health Status“ entspricht einem Zahlenwert von 0-100, wobei höhere Werte einem besseren Gesundheitszustand beziehungsweise einer besseren Lebensqualität entsprechen. Der Zahlenwert wird aus der Beantwortung zweier Frageitems im EORTC-QLQ-C30 errechnet: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ und „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“, wobei die Patienten jeweils einen Zahlenwert zwischen 1 („sehr schlecht“) und 7 („ausgezeichnet“) angeben.

Im gesamten Kollektiv haben sich die Daten dieses Parameters zwischen dem Zeitpunkt 1 „vor der Therapie“ und dem Zeitpunkt 2 „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wie folgt entwickelt:

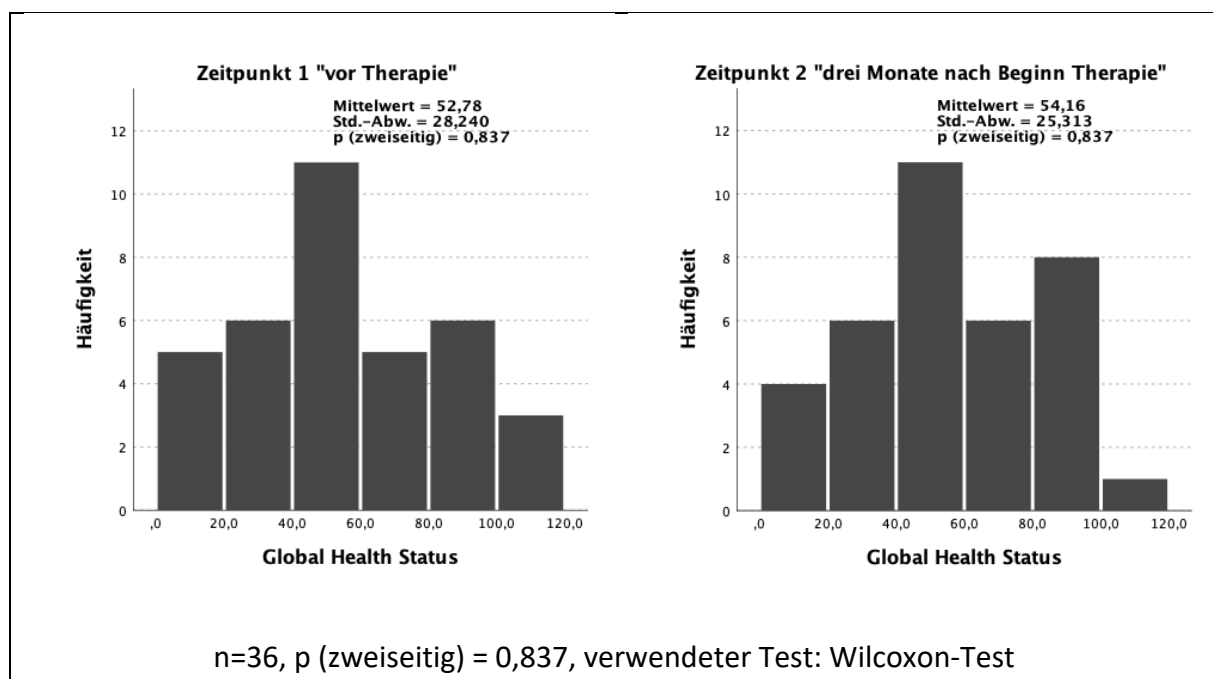


Abbildung 18: Entwicklung Global Health Status im gesamten Patientenkollektiv

Für die Chemotherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

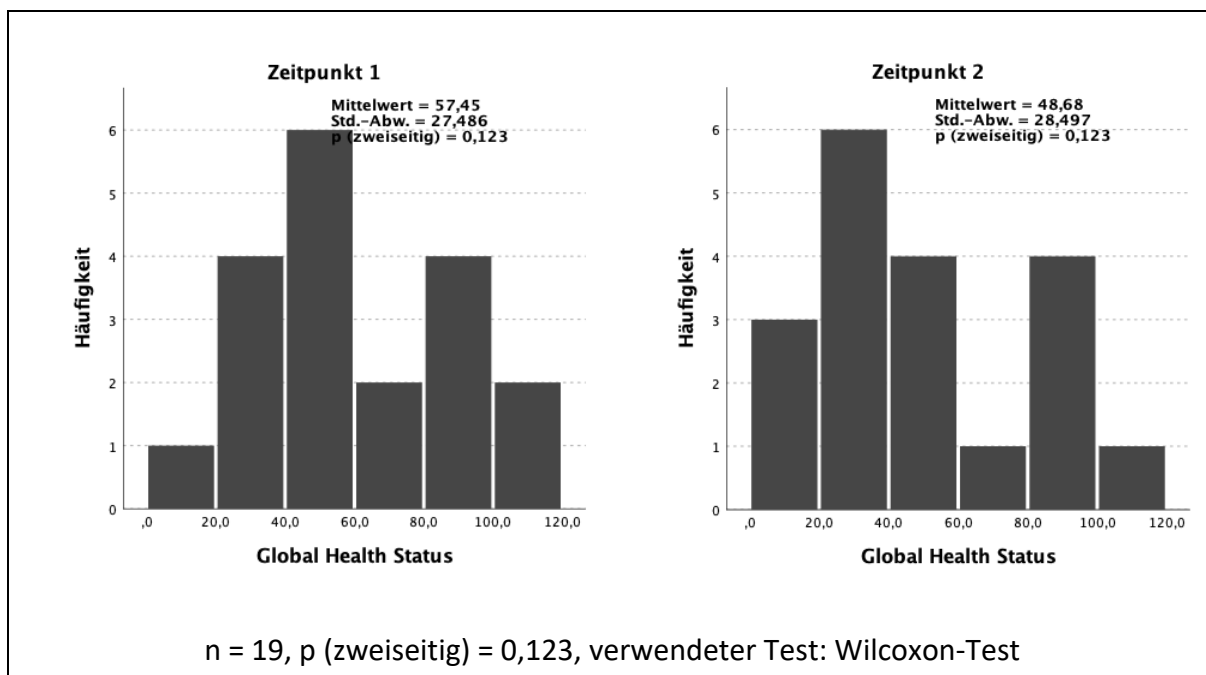


Abbildung 19: Entwicklung Global Health Status in der Chemotherapie-Gruppe

Für die Immuntherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

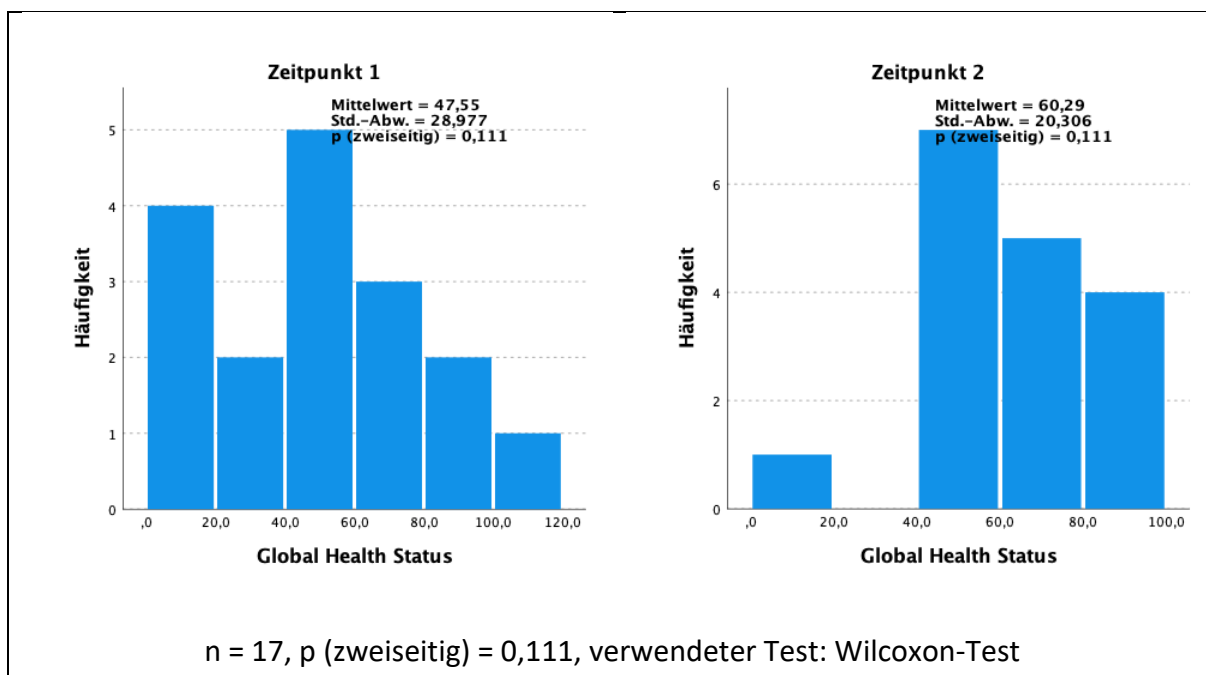


Abbildung 20: Entwicklung Global Health Status in der Immuntherapie-Gruppe



#### 4.2.2 Entwicklung des Parameters „FACT-BL Total Score“ innerhalb der Patientengruppen

Der „FACT-BL Total Score des FACT-BL-Fragebogens“ hat als Wert eine Range von 0-156 und trifft eine Aussage über das allgemeine Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten in Gegenwart Blasentumor-spezifischer Beschwerden (33). Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Lebensqualität.

Im gesamten Kollektiv haben sich die Daten dieses Parameters zwischen dem Zeitpunkt 1 „vor der Therapie“ und dem Zeitpunkt 2 „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wie folgt entwickelt:

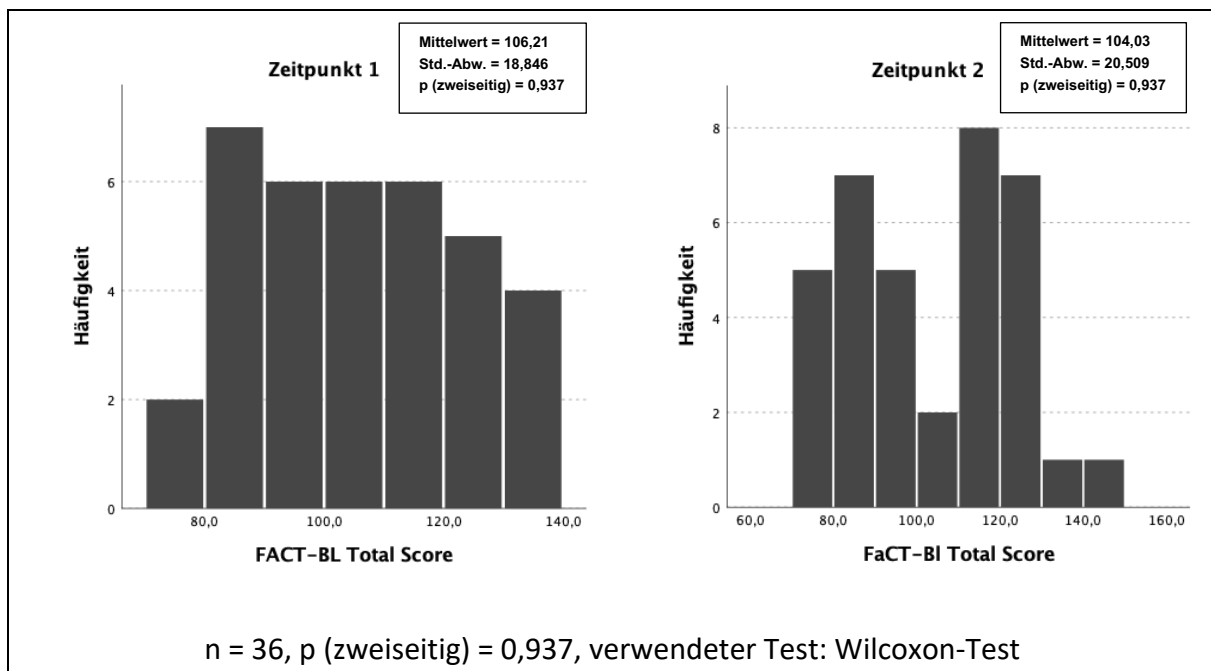


Abbildung 21: Entwicklung FACT-BL Total Score im gesamten Patientenkollektiv

Für die Chemotherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

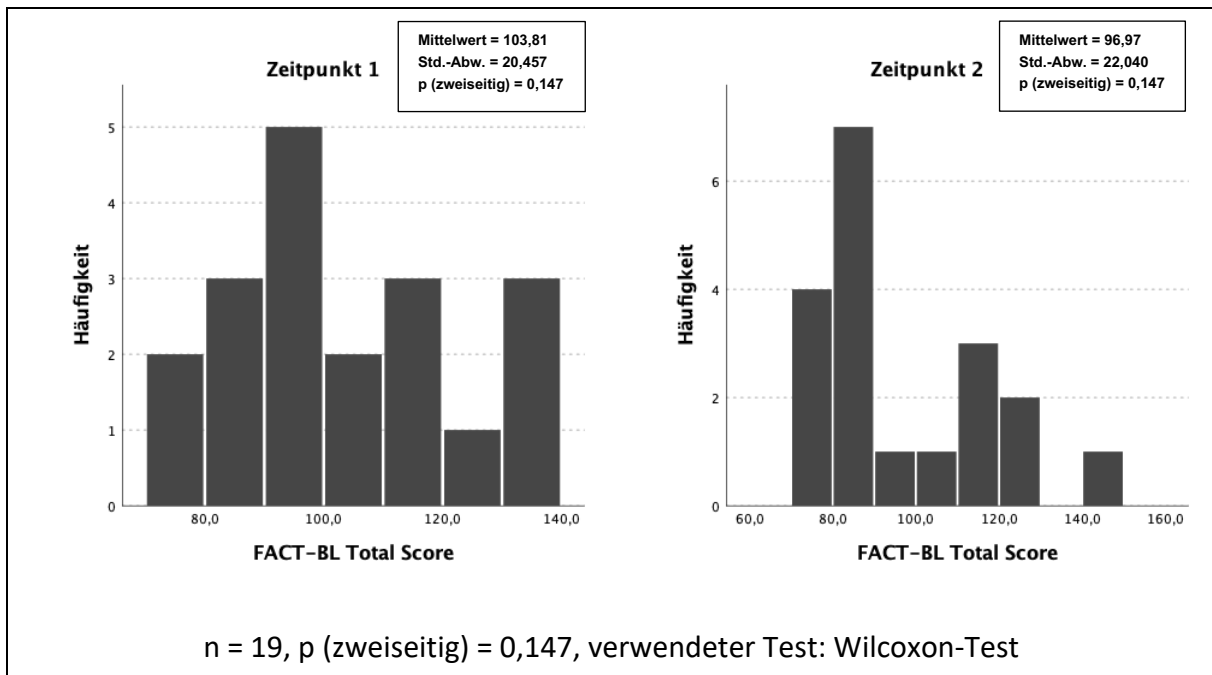


Abbildung 22: Entwicklung FACT-BL Total Score in der Chemotherapie-Gruppe

Für die Immuntherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

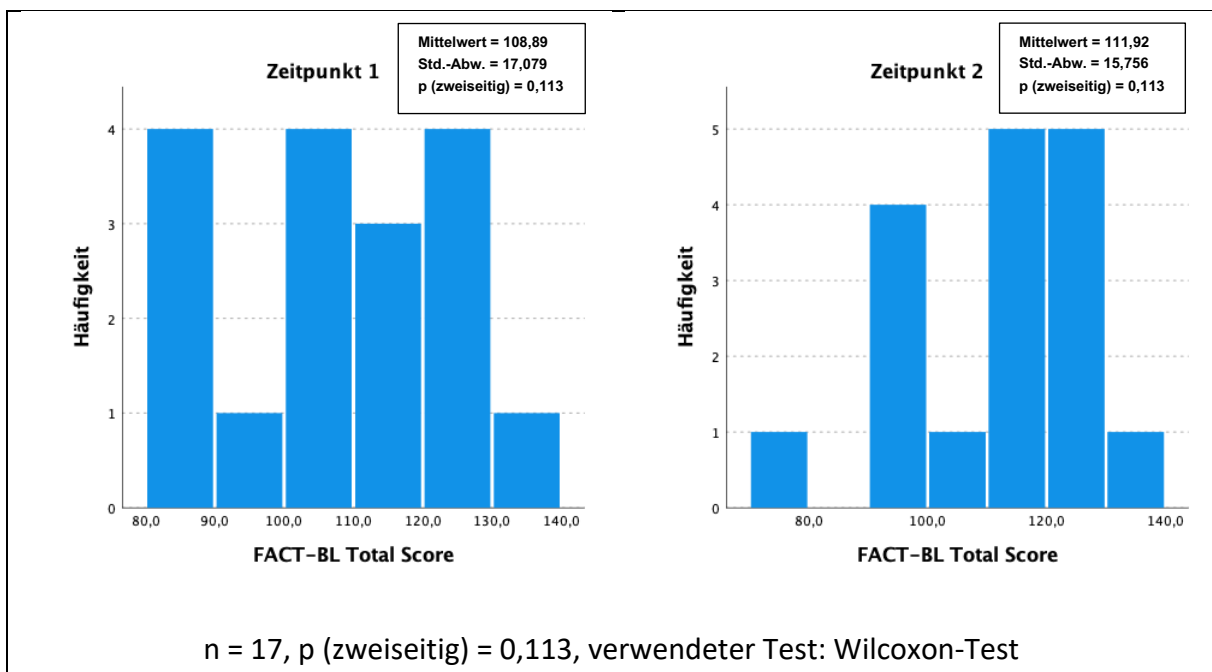


Abbildung 23: Entwicklung FACT-BL Total Score in der Immuntherapie-Gruppe

#### 4.2.3 Entwicklung des Parameters „EQ-VAS-Score“ innerhalb der Patientengruppen

Durch das Setzen eines Kreuzes auf einer vertikalen Linie, beschriftet als Skala mit den Werten 0-100, ergibt sich der EQ-VAS-Score. Der Wert 0 repräsentiert dabei die „schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“, der Wert 100 die „beste Gesundheit“.

Im gesamten Kollektiv haben sich die Daten dieses Parameters zwischen dem Zeitpunkt 1 „vor der Therapie“ und dem Zeitpunkt 2 „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wie folgt entwickelt:

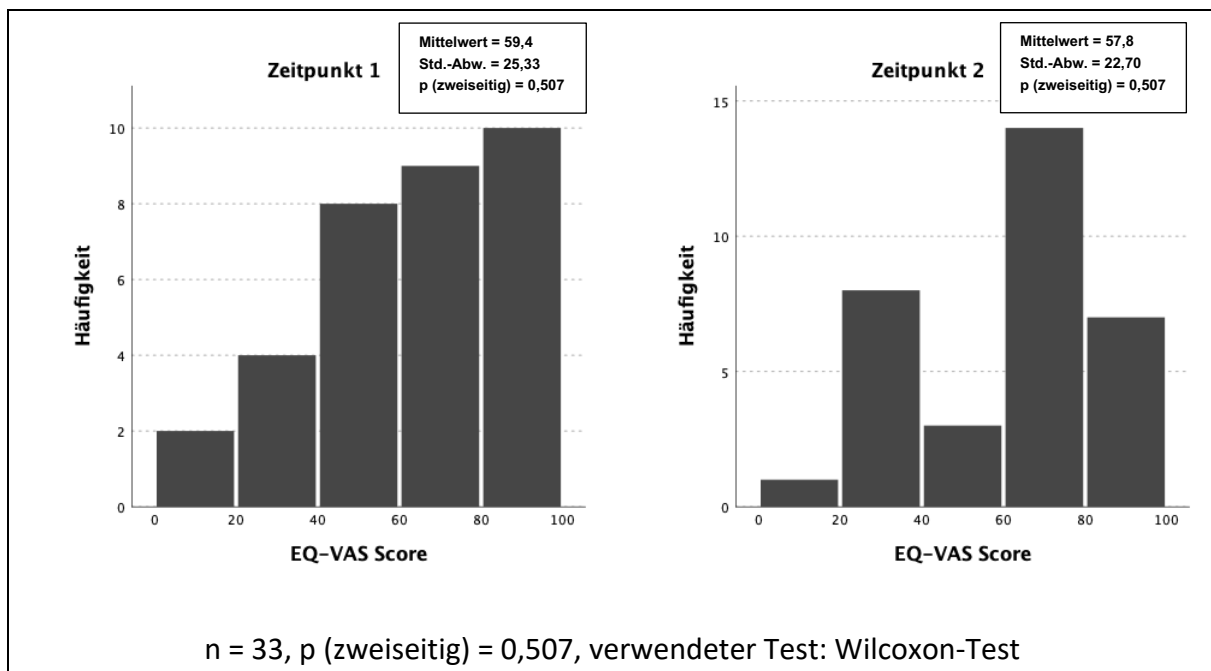


Abbildung 24: Entwicklung EQ-VAS-Score im gesamten Patientenkollektiv

Für die Chemotherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

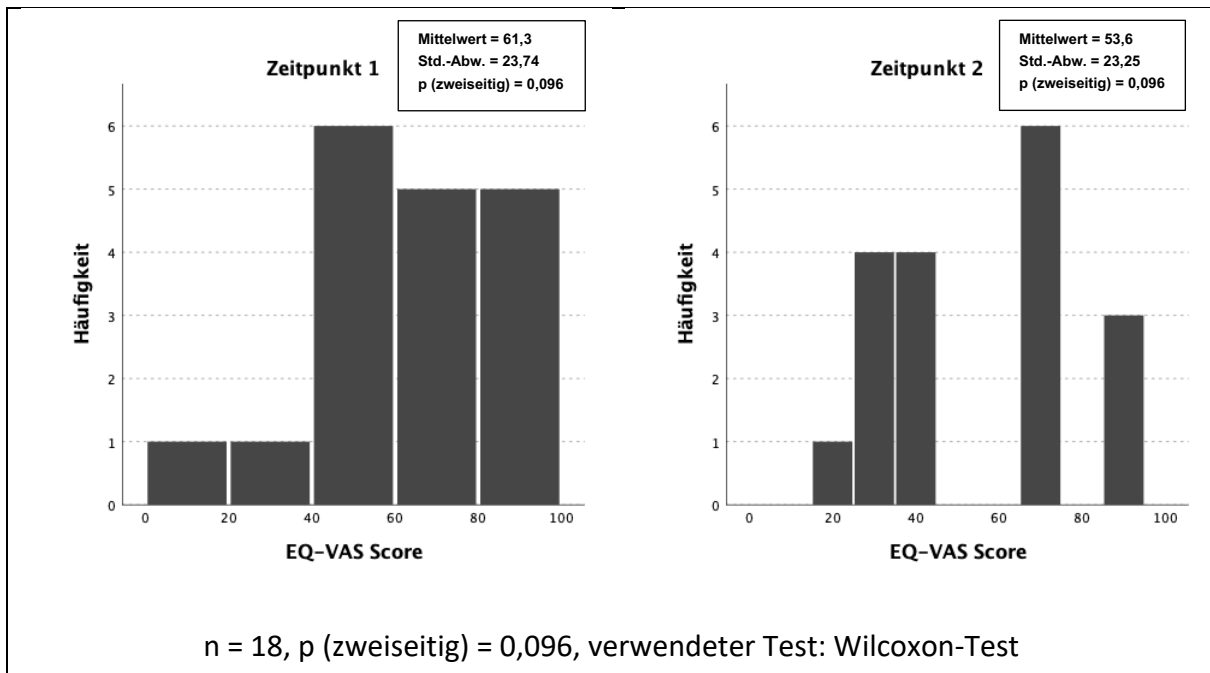


Abbildung 25: Entwicklung EQ-VAS-Score in der Chemotherapie-Gruppe

Für die Immuntherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

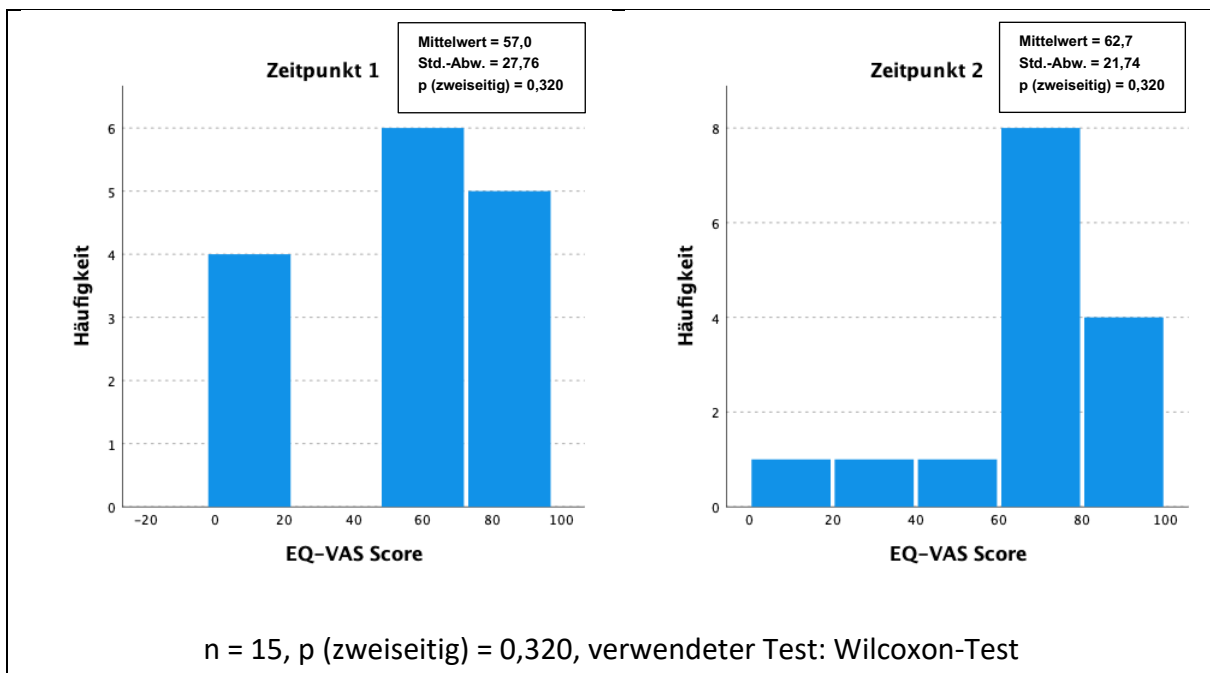


Abbildung 26: Entwicklung EQ-VAS-Score in der Immuntherapie-Gruppe

#### 4.2.4 Entwicklung des Parameters „Physical Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen

Der „Physical Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben der Patienten bei der Beantwortung der folgenden Fragen: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?“, „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“, „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“, „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ und „Brauchen sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“.

In der Chemotherapie-Gruppe haben sich die Daten dieses Parameters zwischen dem Zeitpunkt 1 „vor der Therapie“ und dem Zeitpunkt 2 „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wie folgt entwickelt:

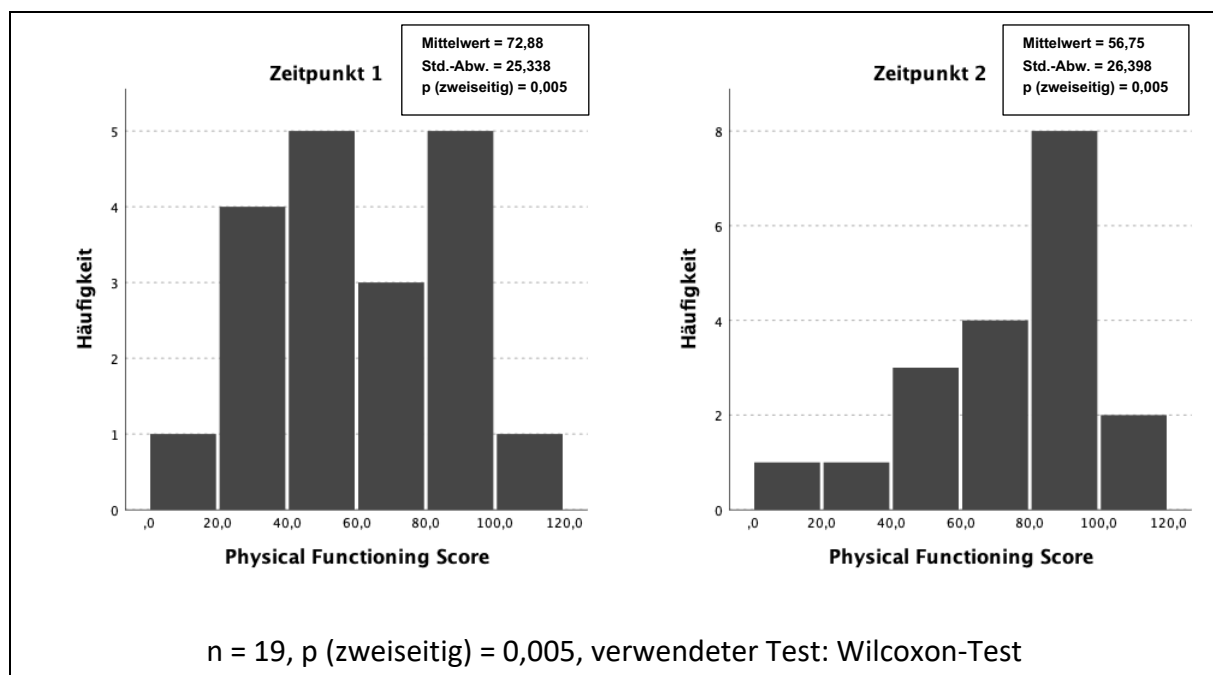


Abbildung 27: Entwicklung des Physical Functioning Score in der Chemotherapie-Gruppe

Für die Immuntherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

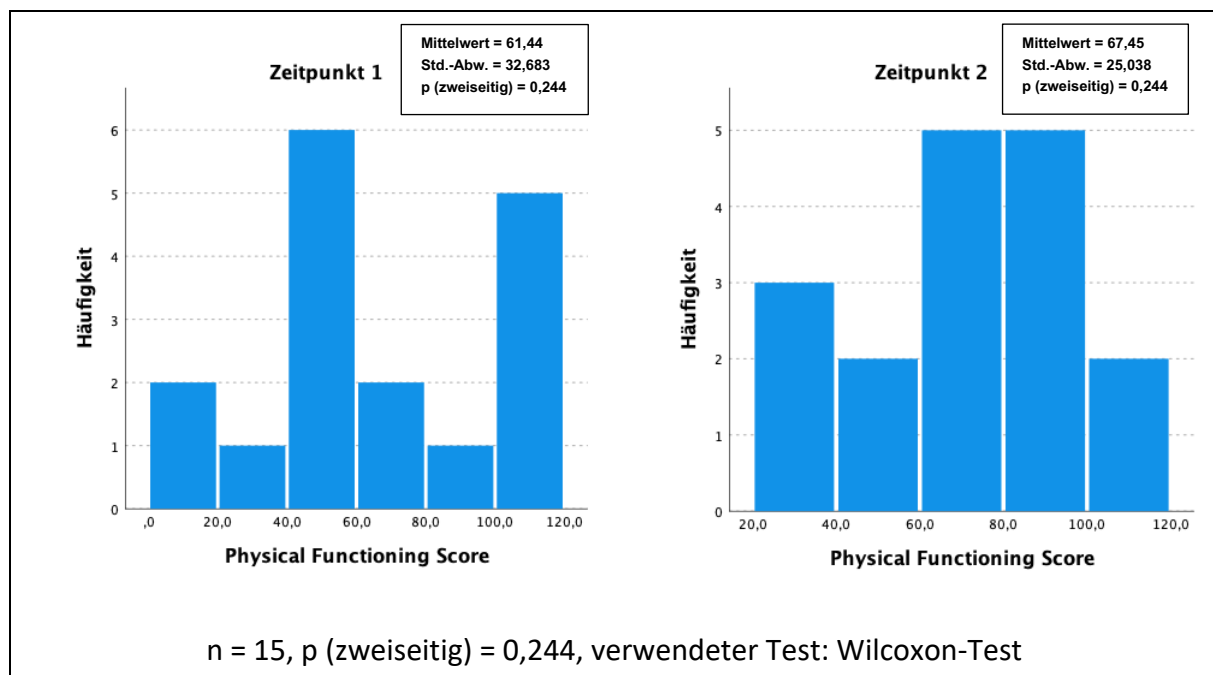


Abbildung 28: Entwicklung des Physical Functioning Score in der Immuntherapie-Gruppe

#### 4.2.5 Entwicklung des Parameters „Role Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen

Der „Role Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben bei der Beantwortung zweier Fragen: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ und „Waren sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

In der Chemotherapie-Gruppe haben sich die Daten dieses Parameters zwischen dem Zeitpunkt 1 „vor der Therapie“ und dem Zeitpunkt 2 „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wie folgt entwickelt:

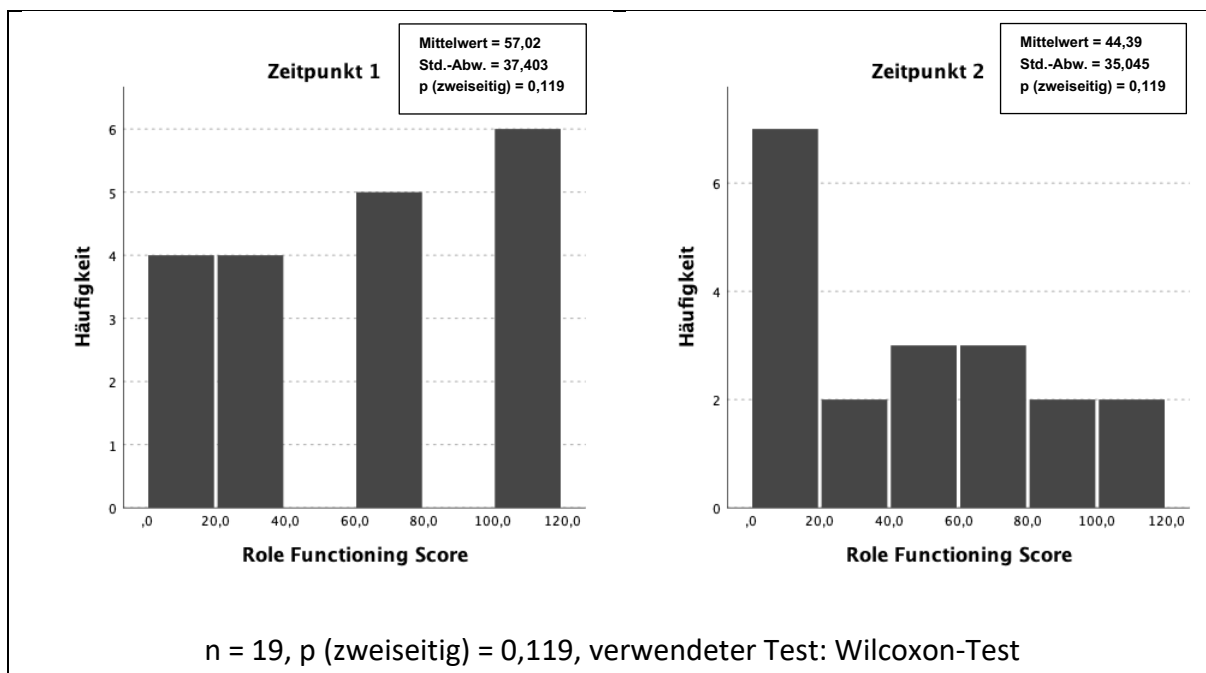


Abbildung 29: Entwicklung des Role Functioning Score in der Chemotherapie-Gruppe

Für die Immuntherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

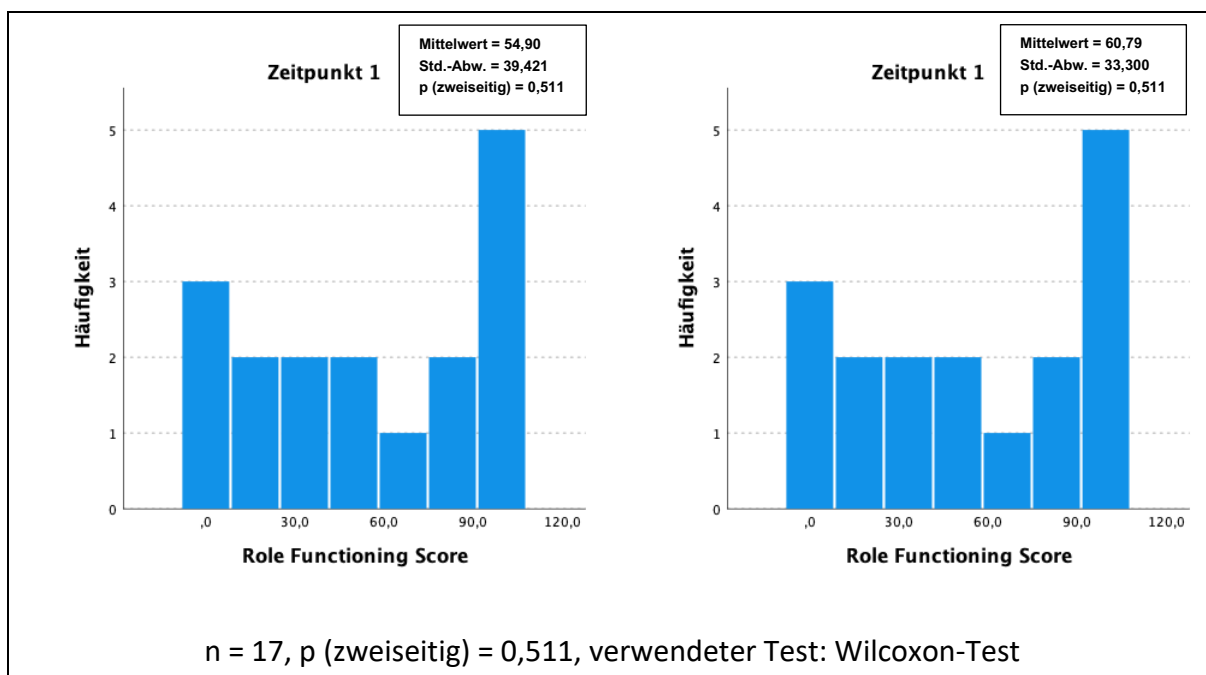


Abbildung 30: Entwicklung des Role Functioning Score in der Immuntherapie-Gruppe

#### 4.2.6 Entwicklung des Parameters „Emotional Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen

Der „Emotional Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben bei der Beantwortung der folgenden vier Fragen im Bezug auf die letzte erlebte Woche: „Fühlten Sie sich angespannt?“, „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“, „Waren Sie reizbar?“, und „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

In der Chemotherapie-Gruppe haben sich die Daten dieses Parameters zwischen dem Zeitpunkt 1 „vor der Therapie“ und dem Zeitpunkt 2 „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wie folgt entwickelt:

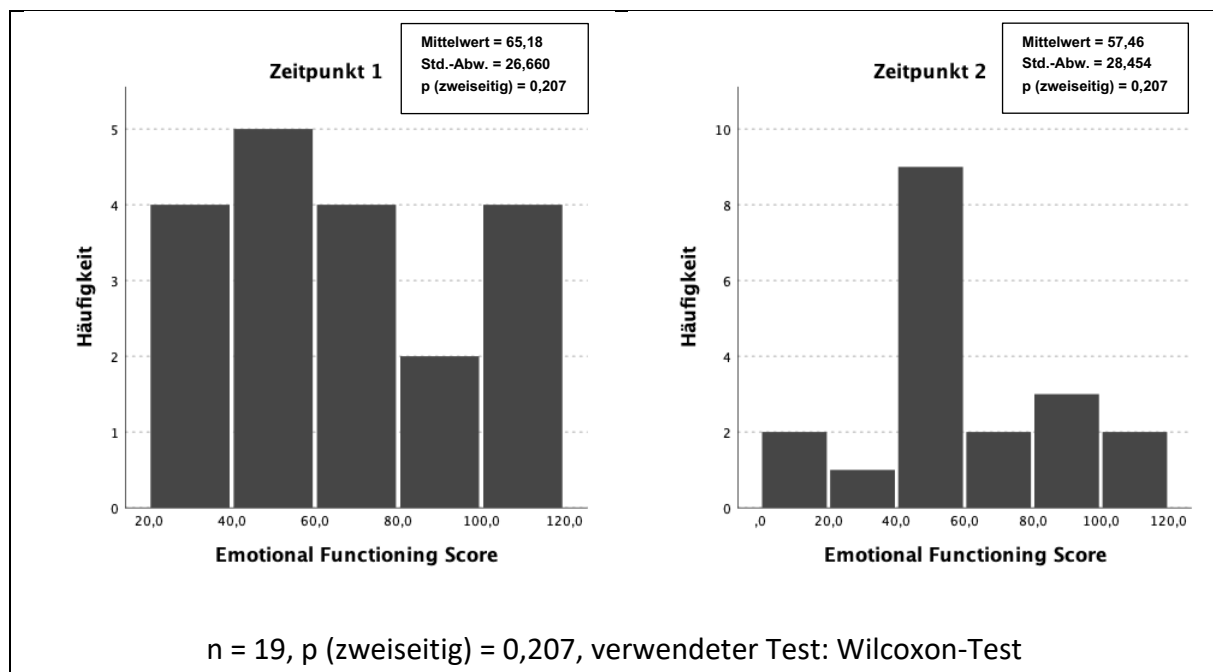


Abbildung 31: Entwicklung des Physical Functioning Score in der Chemotherapie-Gruppe



Für die Immuntherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

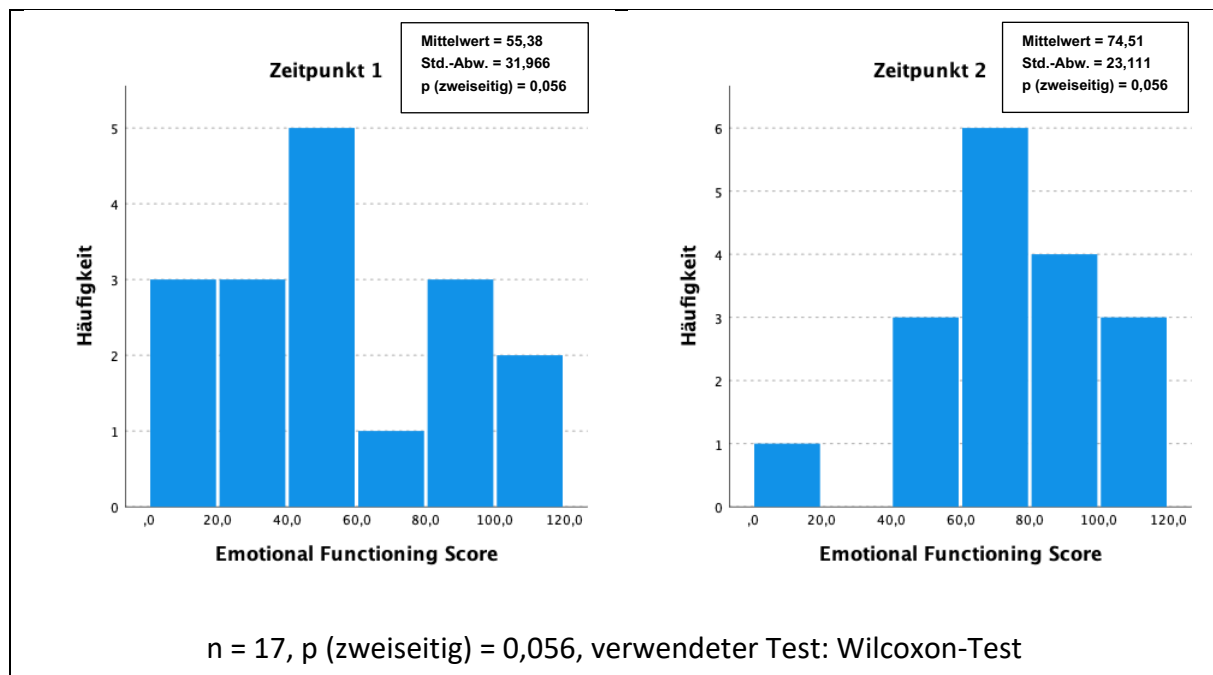


Abbildung 32: Entwicklung des Emotional Functioning Score in der Immuntherapie-Gruppe

#### 4.2.7 Entwicklung des Parameters „Social Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen

Der „Social Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben bei der Beantwortung der folgenden zwei Fragen in Bezug auf die letzte erlebte Woche: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“, „Hat Ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

In der Chemotherapie-Gruppe haben sich die Daten dieses Parameters zwischen dem Zeitpunkt 1 „vor der Therapie“ und dem Zeitpunkt 2 „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wie folgt entwickelt:

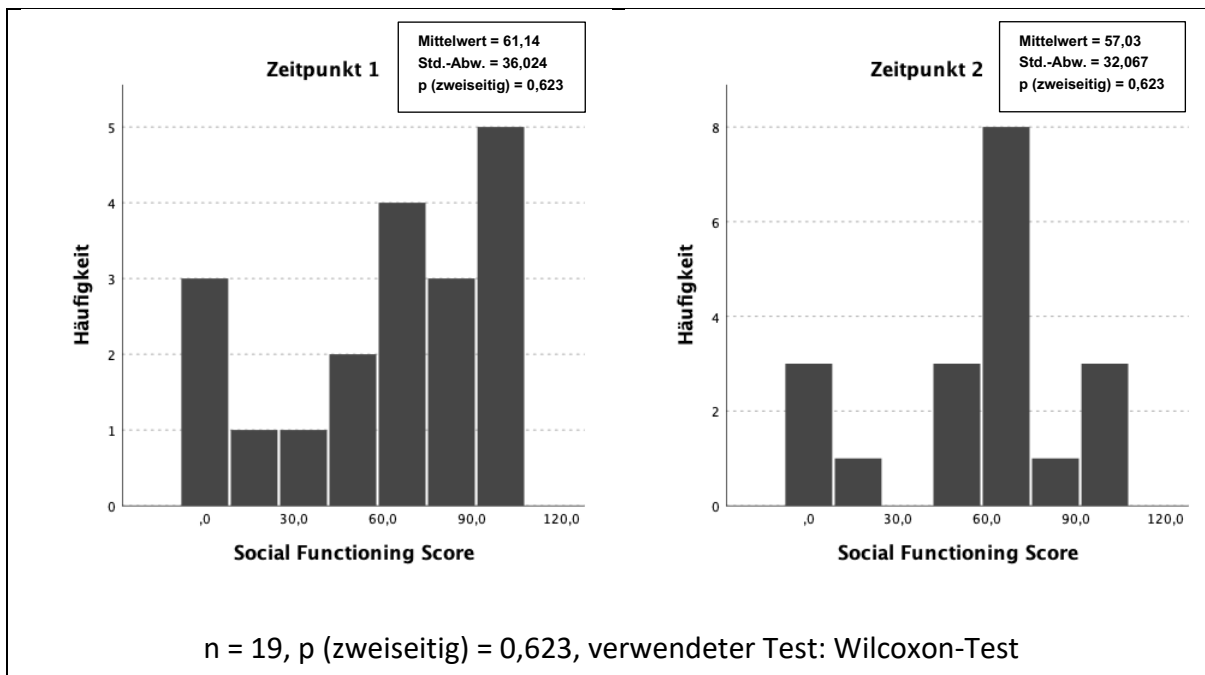


Abbildung 33: Entwicklung des Social Functioning Score in der Chemotherapie-Gruppe

Für die Immuntherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

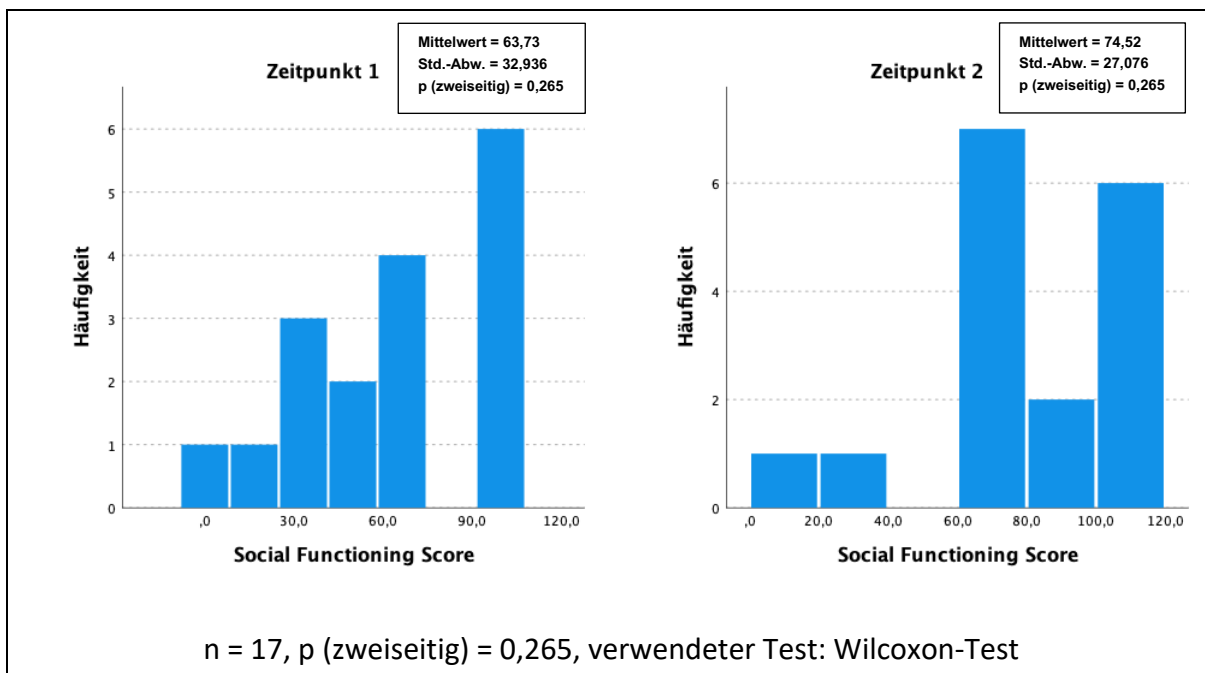


Tabelle 34: Entwicklung des Social Functioning Score in der Immuntherapie-Gruppe

#### 4.2.8 Entwicklung des Parameters „Cognitive Functioning Score“ innerhalb der Patientengruppen

Der „Cognitive Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben bei der Beantwortung der folgenden zwei Fragen in Bezug auf die letzte erlebte Woche: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?“, und „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

In der Chemotherapie-Gruppe haben sich die Daten dieses Parameters zwischen dem Zeitpunkt 1 „vor der Therapie“ und dem Zeitpunkt 2 „drei Monate nach Beginn der Therapie“ wie folgt entwickelt:

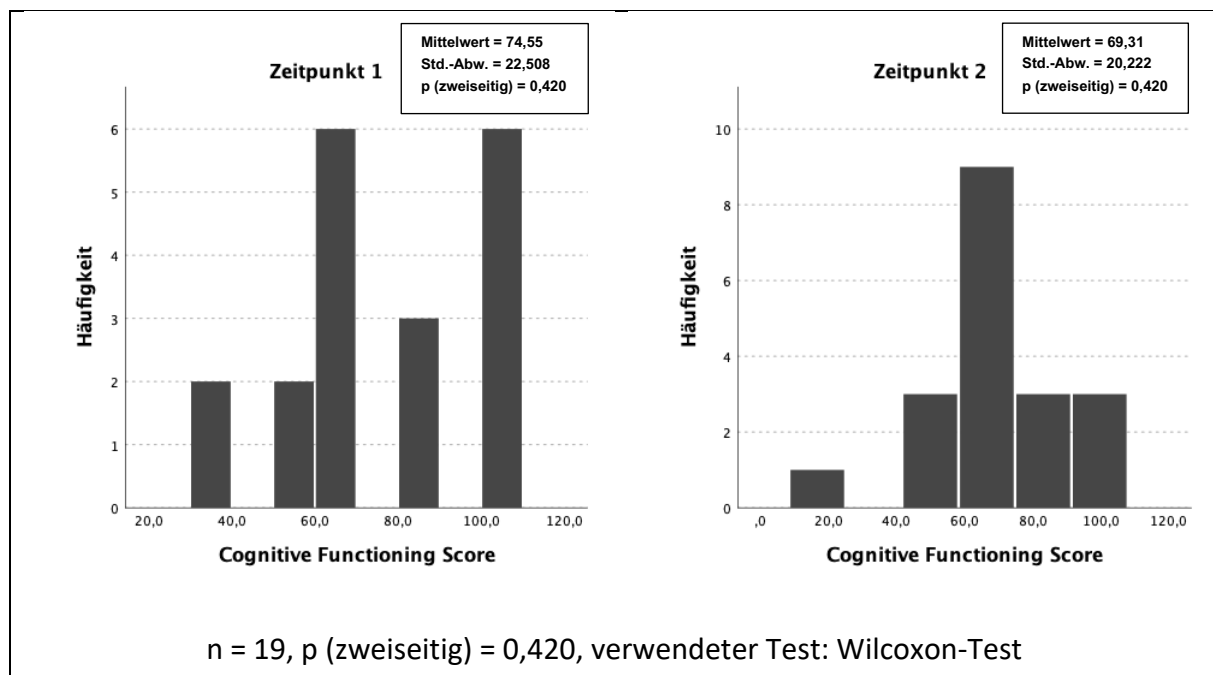


Abbildung 35: Entwicklung des Cognitive Functioning Score in der Chemotherapie-Gruppe

Für die Immuntherapie-Gruppe zeigten sich die folgenden Daten:

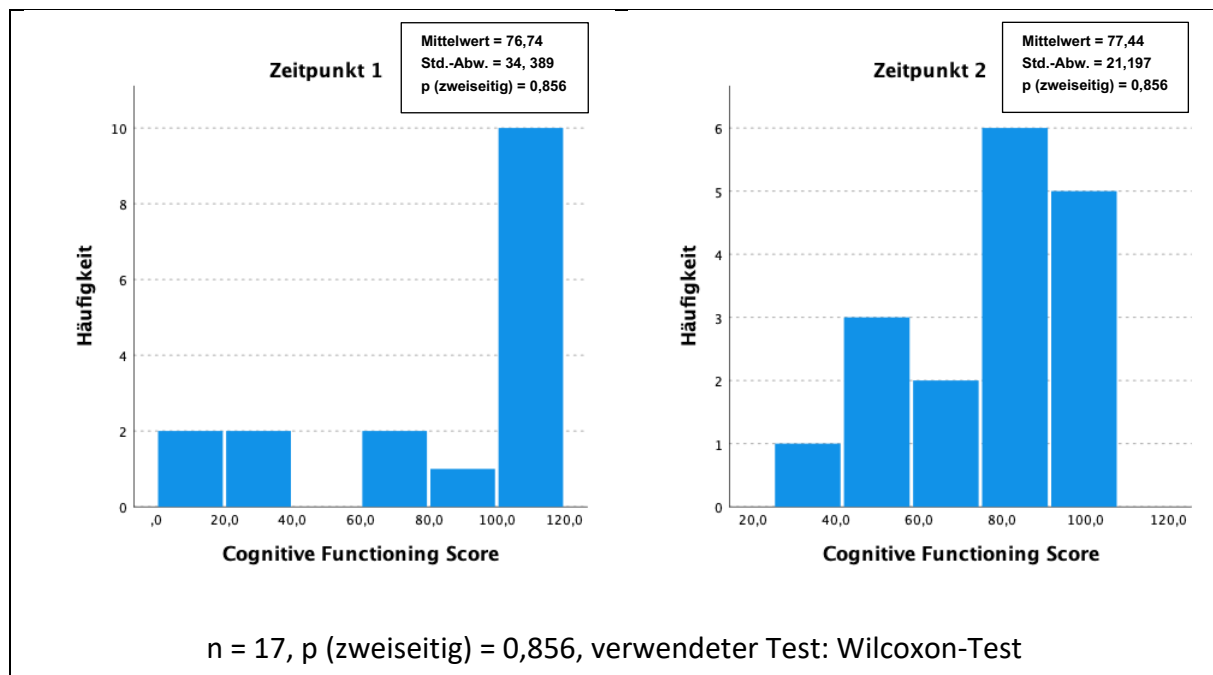


Abbildung 36: Entwicklung des Social Functioning Score in der Immuntherapie-Gruppe

### 4.3 Entwicklung der erhobenen Daten im Vergleich zwischen den Patientengruppen

#### 4.3.1 Der Parameter „Global Health Status“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

Der durch den EORTC-QLQ-C30 erhobene „Global Health Status“ entspricht einem Zahlenwert von 0-100, wobei höhere Werte einem höheren Gesundheitszustand bzw. einer besseren Lebensqualität entsprechen. Der Zahlenwert wird aus der Beantwortung zweier Frageitems im EORTC-QLQ-C30 errechnet: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ und „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“, wobei die Patienten jeweils einen Zahlenwert zwischen 1 („sehr schlecht“) und 7 („ausgezeichnet“) angeben.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen stellen sich die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests wie folgt dar:

Zeitpunkt 1	<b>Ränge</b>				p (zweiseitig) = 0,355	
		group	N	Mittlerer Rang		Rangsumme
	Global Health Status	chemotherapie	19	20,03		380,50
		immuntherapie	17	16,79		285,50
	Gesamt	36				
Zeitpunkt 2	<b>Ränge</b>				p (zweiseitig) = 0,136	
		group	N	Mittlerer Rang		Rangsumme
	Global Health Status	chemotherapie	19	16,05		305,00
		immuntherapie	17	21,24		361,00
	Gesamt	36				

Abbildung 37: „Global Health Status“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

#### 4.3.2 Der Parameter „FACT-BL-Total Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

Der „FACT-BL Total Score des FACT-BL-Fragebogens“ hat als Wert eine Range von 0-156 und trifft eine Aussage über das allgemeine Wohlbefinden und die Lebensqualität in Gegenwart Blasentumor-spezifischer Beschwerden des Patienten (33). Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Lebensqualität.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen stellen sich die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests wie folgt dar:

Zeitpunkt 1	<b>Ränge</b>				p (zweiseitig) = 0,410	
		group	N	Mittlerer Rang		Rangsumme
	FACT-BL Total Score	chemotherapie	19	17,13		325,50
		immuntherapie	17	20,03		340,50
	Gesamt	36				
Zeitpunkt 2	<b>Ränge</b>				p (zweiseitig) = 0,029	
		group	N	Mittlerer Rang		Rangsumme
	FACT-BL Total Score	chemotherapie	19	14,87		282,50
		immuntherapie	17	22,56		383,50
	Gesamt	36				

Abbildung 38: „FACT-BL Total Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

#### 4.3.3 Der Parameter „EQ-VAS-Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

Durch das Setzen eines Kreuzes auf einer vertikalen Linie, beschriftet als Skala mit den Werten 0-100, ergibt sich der EQ-VAS-Score. Der Wert 0 repräsentiert dabei die „schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“, der Wert 100 die „beste Gesundheit“.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen stellen sich die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests wie folgt dar:

Zeitpunkt 1	<b>Ränge</b>				p (zweiseitig) = 0,771	
		group	N	Mittlerer Rang		Rangsumme
	EQ-VAS Score	chemotherapie	18	17,44		314,00
		immuntherapie	15	16,47		247,00
		Gesamt	33			
Zeitpunkt 2	<b>Ränge</b>				p (zweiseitig) = 0,288	
		group	N	Mittlerer Rang		Rangsumme
	EQ-VAS Score	chemotherapie	18	15,39		277,00
		immuntherapie	15	18,93		284,00
		Gesamt	33			

Abbildung 39: „EQ-VAS-Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

#### 4.3.4 Der Parameter „Physical Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

Der „Physical Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben der Patienten bei der Beantwortung der folgenden Fragen: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?“, „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“, „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“, „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ und „Brauchen sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen stellten sich die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests wie folgt dar:

Zeitpunkt	Ränge					p (zweiseitig)
1		group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	= 0,347
	Physical Functioning Score	chemotherapie	19	20,05	381,00	
		immuntherapie	17	16,76	285,00	
		Gesamt	36			
2		group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	= 0,209
	Physical Functioning Score	chemotherapie	19	16,42	312,00	
		immuntherapie	17	20,82	354,00	
		Gesamt	36			

Abbildung 40: „Physical Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

#### 4.3.5 Der Parameter „Role Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

Der „Role Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben bei der Beantwortung zweier Fragen: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ und „Waren sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen stellten sich die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests wie folgt dar:

Zeitpunkt 1	Ränge					p (zweiseitig)
		group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	= 0,859
	Role Functioning Score	chemotherapie	19	18,79	357,00	
		immuntherapie	17	18,18	309,00	
		Gesamt	36			
Zeitpunkt 2		group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	= 0,149
	Role Functioning Score	chemotherapie	19	16,13	306,50	
		immuntherapie	17	21,15	359,50	
		Gesamt	36			

Abbildung 41: „Role Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

#### 4.3.6 Der Parameter „Emotional Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

Der „Emotional Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben bei der Beantwortung der folgenden vier Fragen in Bezug auf die letzte erlebte Woche: „Fühlten Sie sich angespannt?“, „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“, „Waren Sie reizbar?“, und „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen stellten sich die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests wie folgt dar:

Zeitpunkt	Ränge					p (zweiseitig)
1	group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme		= 0,433
Emotional Functioning Score	chemotherapie	19	19,79	376,00		
	immuntherapie	17	17,06	290,00		
	Gesamt	36				

Zeitpunkt	Ränge					p (zweiseitig)
2	group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme		= 0,038
Emotional Functioning Score	chemotherapie	19	15,08	286,50		
	immuntherapie	17	22,32	379,50		
	Gesamt	36				

Abbildung 42: „Emotional Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

#### 4.3.7 Der Parameter „Social Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

Der „Social Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben bei der Beantwortung der folgenden zwei Fragen in Bezug auf die letzte erlebte Woche: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“, und „Hat Ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung Ihr



Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen stellten sich die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests wie folgt dar:

Zeitpunkt	Ränge					p (zweiseitig)
1		group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	= 0,897
	Social Functioning Score	chemotherapie	19	18,29	347,50	
		immuntherapie	17	18,74	318,50	
		Gesamt	36			
2		group	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	= 0,058
	Social Functioning Score	chemotherapie	19	15,50	294,50	
		immuntherapie	17	21,85	371,50	
		Gesamt	36			

Abbildung 43: „Social Health Status“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

#### 4.3.8 Der Parameter „Cognitive Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

Der „Cognitive Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben bei der Beantwortung der folgenden zwei Fragen in Bezug auf die letzte erlebte Woche: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?“ und „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen stellten sich die Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests wie folgt dar:

Zeitpunkt	Ränge				p (zweiseitig)
1		group	N	Mittlerer Rang	= 0,367
	Cognitive Functioning Score	chemotherapie	19	17,08	
		immuntherapie	17	20,09	
		Gesamt	36		
2		group	N	Mittlerer Rang	= 0,209
	Cognitive Functioning Score	chemotherapie	19	16,47	
		immuntherapie	17	20,76	
		Gesamt	36		

Abbildung 44: „Cognitive Functioning Score“ im Vergleich zwischen Immuntherapie- und Chemotherapie-Gruppe

## 5 Diskussion

### 5.1 Einordnung der Hauptergebnisse

#### 5.1.1 „Global Health Status“

In der Analyse der Daten der Chemotherapie-Gruppe ergab sich bei knapp über der Hälfte der Patienten eine Verschlechterung des Parameters „Global Health Status“ des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens (siehe Abbildung 19). Die errechneten Mittelwerte des Parameters betragen zum Zeitpunkt der ersten Erhebung 57,45 Punkte, bei der zweiten Erhebung schließlich 48,68 Punkte (Range 0-100).

Der überwiegende Teil der Patienten der Immuntherapie-Gruppe hingegen zeigten verbesserte oder stabile Werte (siehe Abbildung 20). Die Mittelwerte des Parameters ergaben in der Immuntherapie-Gruppe bei der ersten Befragung 47,55 Punkte und verbesserten sich bis zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung auf durchschnittlich 60,29 Punkte.

Die beobachteten Ergebnisse stehen somit im Einklang mit den Daten der randomisierten Phase-III Kontroll-Studie Keynote-045, in der der Effekt von Pembrolizumab und Chemotherapie bei Platinum-refraktären Patienten getestet wurde. In einem Systematic Review der Cochrane Library, in dem diese Studie in die Analysen eingeschlossen wurde, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Pembrolizumab als Wirkstoff einer Immuntherapie „die Lebensqualität moderat verbessern möge“ (28). Auch im untersuchten Patientenkollektiv dieser Dissertation war ein solcher moderater Effekt beobachtbar.

Nur n=3 Patienten der Immuntherapie-Gruppe des untersuchten Kollektivs erhielten den Wirkstoff Atezolizumab. Trotz dieser äußerst geringen Fallzahl soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass alle drei dieser Patienten einen erheblichen Einbruch ihrer Lebensqualität verzeichneten (Mittelwert erste Erhebung 52,76 Punkte, zweite Erhebung 30,56 Punkte), und somit durchschnittlich eine noch ausgeprägtere Verschlechterung aufwiesen als die Chemotherapie-Gruppe. Eine Bewertung des Effekts von Atezolizumab aufgrund der erhobenen Daten ist im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit aufgrund der niedrigen Fallzahl jedoch nicht möglich.

### 5.1.2 „FACT-BL Total Score“

Der „FACT-BL Total Score“ des FACT-BL Fragebogens zielt auf eine Repräsentation des allgemeinen Wohlbefindens der Patienten und deren Lebensqualität in Gegenwart Blasentumor-spezifischer Beschwerden.

In der Analyse der erhobenen Werte wurde beim Großteil der Chemotherapie-Patienten eine moderate Verschlechterung beobachtet (siehe Abbildung 22). Die Mittelwerte des Parameters betragen 103,91 Punkte zu Zeitpunkt 1 und 96,97 Punkte zu Zeitpunkt 2 der Befragung (bei einer Range von 0-156 Punkten).

In der Immuntherapie-Gruppe wurde beim überwiegenden Anteil der Patienten eine marginale Verbesserung beobachtet (siehe Abbildung 23). Die errechneten Mittelwerte betragen 108,89 Punkte bei der ersten Erhebung, bei der zweiten Erhebung 111,92 Punkte.

Im Vergleich dieser beiden unverbundenen Stichproben mittels des Mann-Whitney-Tests wiesen die beiden Gruppen zunächst bei der ersten Befragung noch keine signifikanten Unterschiede zueinander auf. Zum Zeitpunkt der zweiten Befragung hingegen (3 Monate nach Beginn der Therapie) zeigt sich ein mit  $p=0,029$  (zweiseitig) signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven, mit einem mittleren Rang von 14,87 für die Chemotherapie- und einem mittleren Rang von 22,56 für die Immuntherapie-Gruppe.

In der Interpretation dieses signifikanten Unterschieds zwischen den Gruppen nach Therapie hinsichtlich des „FACT-BL Total Scores“ kann als Faktor betrachtet werden, dass Chemotherapien durch ihr zytotoxisches Wirkprinzip im Vergleich zur Immuntherapie mit vergleichsweise höherer Wahrscheinlichkeit hochgradige Nebenwirkungen hervorrufen (30). Diese möglichen Nebenwirkungen wiederum betreffen Domänen, die in den Frageitems des FACT-BL-Total-Scores repräsentiert sind, und führen so zu einem schlechteren Outcome.

## 5.2 Interpretation der signifikanten Nebenergebnisse

### 5.2.1 Der „Physical Functioning Score“ im Verlauf in der Chemotherapie-Gruppe

Der „Physical Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30 (Range 0-100) errechnet sich aus den Angaben der Patienten zu 5 Fragen mit Bezug auf deren Fähigkeit, alltägliche körperliche Anforderungen zu bewältigen. Ein höherer Score repräsentiert dabei eine höhere Funktionalität.

Im Verlauf der Studie ergab sich für die Chemotherapie-Gruppe ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,005$ , zweiseitig) für die erhobenen Daten zwischen den Zeitpunkten „Vor Therapie“

und „3 Monate nach Beginn Therapie“ (siehe Abbildung 27). Die erhobenen Mittelwerte lagen dabei bei 72,88 Punkten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung und anschließend bei 56,75 Punkten zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten aus der randomisierten Phase-III Kontrollstudie Keynote-045, in der sich für den Parameter „Physical Functioning Score“ ebenfalls eine deutliche Verschlechterung bei Patienten der Chemotherapie-Gruppe ergab (31). Eine Erklärung dafür liegt in der vergleichsweise höheren Toxizität der Chemotherapie, bedingt durch ihren zytotoxischen Wirkmechanismus, und der damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von starken, die Leistungsfähigkeit der Patienten einschränkenden Nebenwirkungen (30).

### **5.2.2 Der „Emotional Functioning Score“ nach Therapie im Vergleich der beiden Therapie-Gruppen**

Der „Emotional Functioning Score“ (Range 0-100) des EORTC-QLQ-C30 erhebt Daten zu den Empfindungen Anspannung, Sorgen, Reizbarkeit und Niedergeschlagenheit, wobei ein höherer Wert ein besseres Befinden des Patienten widerspiegelt.

Zum Zeitpunkt „3 Monate nach Beginn Therapie“ ergab sich in der Analyse der Daten mit dem Mann-Whitney-Test ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,038$ , zweiseitig) mit einem mittleren Rang von 15,08 für die Chemotherapie-Gruppe und 22,32 für die Immuntherapie-Gruppe (siehe Abbildung 42). Diesen signifikanten Unterschied kann man in der Interpretation zunächst erneut mit der vergleichsweise höheren Toxizität und der höheren Auftretenswahrscheinlichkeit höher-gradiger Nebenwirkungen im Rahmen der Chemotherapie assoziieren (30). Ein weiterer kausaler Faktor könnte in dem Umstand bestehen, dass die Immuntherapie eine neue Behandlung mit völlig anderem Wirkmechanismus darstellt, die dem Patienten gegenüber möglicherweise als neuer Meilenstein und innovative Therapie mit guter Verträglichkeit präsentiert wurde. Mit dieser Wahrnehmung könnten größere Zuversicht und stärkerer Glaube an Wirksamkeit der Therapie - sowohl auf Seiten des medizinischen Personals als auch seitens der Patienten - verbunden sein. Dies könnte letztlich zu einer geringeren emotionalen Belastung der Immuntherapie-Patienten führen, besonders im Vergleich zur zytotoxischen Chemotherapie, die in der öffentlichen Wahrnehmung vor allem mit gravierenden, stark belastenden Nebenwirkungen assoziiert wird.

## 5.3 Limitationen der Studie

### 5.3.1 Geringe Patientenzahl

Die relevanteste Limitation dieser klinischen Studie ist die mit  $n=36$  vergleichsweise geringe Anzahl an Patienten, die zunächst auch der unizentrischen Natur dieser wissenschaftlichen Arbeit geschuldet ist. Weiterhin führte die im Jahr 2018 durch die EU-Kommission beschlossene Zulassungsbeschränkung der Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms zu einem starken Rückgang der der Patienten, die initial mit einer Immuntherapie behandelt wurden, und einer somit deutlich erschwerten Patientenrekrutierung im Rahmen unserer Einschlusskriterien.

### 5.3.2 Schwierigkeiten in der QoL Messung

Der Begriff Lebensqualität beschreibt ein komplexes und schwer allumfassend messbares Konstrukt. Der Begriff wird im allgemeinen Sprachgebrauch oft im Kontext vom physischen und psychischen Zustand eines Individuums verwendet, im Zusammenhang mit dem individuellen sozialem und finanziellem Status, und weitergefasst auch als Synonym zur Zufriedenheit des Einzelnen mit den gesamten Aspekten seines Lebens (35).

Die Lebensqualität eines Individuums ist somit eine variable, fluide und subjektiv empfundene Größe, die stark vom äußeren Umfeld und externen Ereignissen beeinflusst wird, darunter besonders von sogenannten „major life events“ (wie beispielsweise das Versterben von Bezugspersonen, Trennungen von Beziehungspartnern, Jobwechsel oder -verlust) (35). So ist nicht auszuschließen, dass eine beobachtete Verbesserung oder Verschlechterung eines erhobenen Parameters keinerlei kausalen Zusammenhang mit der erhaltenen Intervention des Patienten innerhalb der Immun- oder Chemotherapie aufweist, im Rahmen der vorgelegten Auswertung aber als solcher interpretiert wurde. Weiterhin wird die empfundene Lebensqualität stark durch die Konstitution des Individuums und somit durch Eigenschaften wie Persönlichkeit und Resilienz bestimmt (35), was den interindividuellen Vergleich der erhobenen Daten erschweren kann.

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung befanden sich die untersuchten Patienten weiterhin im Zustand nach Diagnosestellung einer terminalen Erkrankung, und somit kurz nach einer Erfahrung, die man ebenfalls als ein einschneidendes „major life event“ bezeichnen kann. Die Therapie und das Erfahren einer Diagnose mit schlechter Prognose stellen eine hohe Anpassungsanforderung an den Patienten dar und können logischerweise zur Auslösung von Angst, Spannungszuständen und Sorgen führen. Zu dieser Zeit ist eine erste Erhebung der Lebensqualität (Baseline-Erhebung), die idealerweise einer möglichst realistischen

Repräsentation der Lebensqualität des Patienten vor stattgefundenen klinischer Intervention entsprechen sollte, eine schwierig umzusetzende Aufgabe. Aufgrund der aufgeführten Faktoren ist Lebensqualität somit eine komplexe, variable und subjektive Größe, dessen möglichst objektive Erfassung im klinischen Setting weiterhin eine große Herausforderung darstellt.

### **5.3.3 Fehlende Erhebungen zu weiteren Zeitpunkten**

In der Analyse der erhobenen Daten konnten unterschiedliche Effekte auf die Lebensqualität der Patientengruppen zum Zeitpunkt 1 „Vor Therapie“ und Zeitpunkt 2 „Drei Monate nach Beginn der Therapie“ festgestellt werden. Allerdings wurden im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit keine Daten an weiteren Zeitpunkten erhoben. Interessant wären diese Daten vor dem Hintergrund des folgenden Unterschieds im Hinblick auf die Immun- und Chemotherapie: während die Chemotherapie nach dem gängigem Therapieschema für 5-6 Zyklen über 5-6 Monate gegeben wird, bekommen Patienten die Immuntherapie so lange, bis sich unter Therapie-Erhalt ein Progress der Krankheit feststellen lässt. Die Chemotherapie stellt somit eine zeitlich klar begrenzte klinische Intervention dar, die Immuntherapie dagegen nicht. Da keine Messungen zu weiteren Zeitpunkten am Patientenkollektiv durchgeführt wurden ist nicht auszuschließen, dass die am überwiegenden Anteil der Patienten der Chemotherapie-Gruppe gemessene Verschlechterung der Lebensqualität nur einen vorübergehenden Effekt darstellt. Um eine Aussage über die weitere Entwicklung der Lebensqualität der Patienten über drei Monate hinaus treffen zu können, wären weitere Erhebungen somit sicherlich sinnvoll. Zu Bedenken ist in diesem Kontext jedoch, dass es sich beim Urothelkarzinom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium um eine terminale Erkrankung mit geringer mittlerer Überlebenszeit handelt, ein Umstand, der vor allem bei von Beginn an kleineren Patientenkollektiven die Aussagekraft und Durchführbarkeit weiterer Erhebungen einschränken kann.

## **5.4 Einfluss der PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren auf die Lebensqualität in der Behandlung anderer Tumorentitäten**

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich für den überwiegenden Anteil der Patienten der Immuntherapie-Gruppe ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität. Neben der Behandlung des Urothelkarzinoms der Harnblase werden PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren für eine Reihe weiterer Tumorentitäten eingesetzt. Zu den Karzinomen, bei denen durch die Behandlung mit PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren positive Effekte auf die Lebensqualität beobachtet

werden konnten, zählen (neben dem Urothelkarzinom) unter anderem das maligne Melanom, Plattenepithelkarzinome des Kopfes oder Halses, und das Lungenkarzinom. Im Rahmen der Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligen, als PD-L1-positiv diagnostizierten Lungenkarzinomen (NSCLC) wurde in der randomisierten Phase-III-Kontrollstudie KEYNOTE-024 der Effekt von Pembrolizumab auf die Lebensqualität untersucht. Im Vergleich zur Platinum-basierten Chemotherapie konnte Pembrolizumab mit verbesserter Lebensqualität (operationalisiert als „Global Health Score“ des EORTC-QLQ-C30) assoziiert werden (36).

In der Therapie des malignen Melanoms wurde in drei randomisierten Kontrollstudien (die Studien MDX010-20, KEYNOTE-002 und CheckMate 067) der Effekt der PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab sowie des CTLA-4-Antikörper Ipilimumab auf die Lebensqualität untersucht (37). Für alle genannten Wirkstoffe ergaben sich in der Induktionsphase der Therapie entweder verbesserte oder stabile Daten im Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) (37). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der genannten Studien wurden dabei ebenfalls mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben.

Auch bei Plattenepithelkarzinomen des Kopfes oder Halses konnte unter Therapie mit Nivolumab eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden, sowie eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des HRQoL gegenüber der Therapie mit Docetaxel (38).

Somit konnten bisher mehrere PD-(L)1-Inhibitoren bei einer Reihe von Tumoren mit positiven Effekten auf die Lebensqualität assoziiert werden (30), ein Faktor der vor allem im Kontext von terminalen Erkrankungen, die in einem palliativen Setting behandelt werden, eine gewichtige Rolle in der Wahl der adäquaten Therapie spielen sollte.



## 6 Zusammenfassung

Wir führten eine Analyse der Lebensqualität von Patienten mit metastasierten Urothelkarzinomen durch, die systemisch entweder mit einer zytotoxischen Chemotherapie oder mit PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren im Rahmen einer Immuntherapie behandelt wurden.

In der Chemotherapie-Gruppe wurde beim Großteil der Patienten eine Verschlechterung der Lebensqualität (operationalisiert als der Wert des ermittelten „Global Health Status“ des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens) beobachtet (siehe Abbildung 19).

In der Immuntherapie-Gruppe (n=17) hingegen konnte der überwiegende Anteil der Patienten ihre Lebensqualität unter der Therapie erhalten oder sogar verbessern (Abbildung 20).

Die Auswertung des Parameters „FACT-BL Total Score“ des blasentumor-spezifischen FACT-BL-Fragebogens ergab im Hinblick auf die Lebensqualität nur moderate Abweichungen vom Baseline-Mittelwert, in der Dynamik der Daten jedoch vergleichbare Ergebnisse: in der Chemotherapie-Gruppe zeigte sich eine moderate Verschlechterung der Werte (Abbildung 22), in der Immuntherapie-Gruppe dagegen eine marginale Verbesserung (Abbildung 23).

Bei Patienten der Chemotherapie-Gruppe beobachteten wir im Verlauf der beiden Erhebungen zudem eine signifikante Verschlechterung des Parameters „Physical Functioning Score“ des EORTC-QLQ-C30, die mit der höheren Toxizität der Chemotherapie assoziiert werden kann (Abbildung 27).

Ein weiterer signifikanter Unterschied ergab sich beim Vergleich des Parameters „Emotional Functioning Score“ zwischen den Therapiegruppen zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung (Abbildung 42). Die schlechteren Werte der Chemotherapie-Gruppe können zunächst erneut mit der höheren Toxizität und der damit verbundenen stärkeren körperlichen Beeinträchtigung der Patienten erklärt werden. Ein weiterer kausaler Faktor könnte in diesem Kontext darin bestehen, dass PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren als neue, innovative Therapie-Optionen beim medizinischen Personal und den Patienten größere Hoffnungen und stärkere Zuversicht erwecken, und somit zu einer vergleichsweise geringeren emotionalen Belastung der Patienten beitragen.

## Literaturverzeichnis

1. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol.* 2018;73(1):111-22.
2. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447-61.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
4. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, et al. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. *Eur Urol.* 2016;69(2):300-10.
5. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2017;24(10):730-4.
6. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama.* 2011;306(7):737-45.
7. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, Malkowicz SB. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. *Urology.* 2015;86(5):968-72.
8. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234-41.
9. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017;71(1):96-108.
10. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
11. Alfred Witjes J, Lebet T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(3):462-75.
12. Lee CT, Madii R, Daignault S, Dunn RL, Zhang Y, Montie JE, et al. Cystectomy Delay More Than 3 Months From Initial Bladder Cancer Diagnosis Results in Decreased Disease Specific and Overall Survival. *Journal of Urology.* 2006;175(4):1262-7.
13. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *The Lancet Oncology.* 2011;12(3):211-4.
14. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer.* 2002;95(4):751-7.
15. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9.

16. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3173-81.
17. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(2):406-10.
18. Zibelman M, Plimack ER. Systemic therapy for bladder cancer finally comes into a new age. *Future Oncol*. 2016;12(19):2227-42.
19. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(11):3394-8.
20. Raabe NK, Fossa SD, Paro G. Phase II study of carboplatin in locally advanced and metastatic transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol*. 1989;64(6):604-7.
21. Campanelli R, Palermo B, Garbelli S, Mantovani S, Lucchi P, Necker A, et al. Human CD8 co-receptor is strictly involved in MHC-peptide tetramer-TCR binding and T cell activation. *Int Immunol*. 2002;14(1):39-44.
22. Hamañ A, Benlalam H, Meslin F, Hasmim M, Carrã© T, Akalay I, et al. Immune surveillance of human cancer: if the cytotoxic T-lymphocytes play the music, does the tumoral system call the tune? *Tissue Antigens*. 2010;75(1):1-8.
23. Fu C, Jiang A. Dendritic Cells and CD8 T Cell Immunity in Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(3059).
24. Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2011;30(1):87.
25. Xu-Monette ZY, Zhang M, Li J, Young KH. PD-1/PD-L1 Blockade: Have We Found the Key to Unleash the Antitumor Immune Response? *Front Immunol*. 2017;8:1597.
26. Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J, Desgrandchamps F. A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol*. 2015;68(2):267-79.
27. Tripathi A, Plimack ER. Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Current Evidence and Future Directions. *Current Urology Reports*. 2018;19(12).
28. Narayan V, Kahlmeyer A, Dahm P, Skoetz N, Risk MC, Bongiorno C, et al. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. A Cochrane Rapid Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD012838.
29. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10122):748-57.
30. Abdel-Rahman O, Oweira H, Giryas A. Health-related quality of life in cancer patients treated with PD-(L)1 inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(12):1231-9.
31. Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(16):1579-87.
32. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (IMvigor211) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302807>].

33. Danna B, Metcalfe M, Wood E, Shah J. Assessing Symptom Burden in Bladder Cancer: An Overview of Bladder Cancer Specific Health-Related Quality of Life Instruments. 2016.
34. Feng Y, Parkin D, Devlin N. Assessing the performance of the EQ-VAS in the NHS PROMs programme. 2013.
35. O'Connor. Issues in the measurement of health-related quality of life: National Centre for Health Program Evaluation; 1993.
36. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1600-9.
37. Rogiers A, Boekhout A, Schwarze JK, Awada G, Blank CU, Neyns B. Long-Term Survival, Quality of Life, and Psychosocial Outcomes in Advanced Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Oncol*. 2019;2019:5269062.
38. Reck M, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Morrissey L, Dastani H, et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol*. 2018;13(2):194-204.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: UICC-TMN-KLASSIFIKATION (10)	8
TABELLE 2: UICC-STADIENEINTEILUNG (10)	8
TABELLE 3: KONTRAINDIKATIONEN EINER CISPLATIN-HALTIGEN CHEMOTHERAPIE (13)	10
TABELLE 4: MITTELWERT UND ABWEICHUNGEN IM PARAMETER „ <b>GLOBAL HEALTH STATUS</b> “ (RANGE 0-100, HÖHERER WERT ENTSpricht HÖHERER LEBENSQUALITÄT) DES EORTC-QLQ-C30 (29)	17
TABELLE 5: MITTELWERT UND ABWEICHUNGEN IM PARAMETER: „ <b>PHYSICAL FUNCTIONING SCALE</b> “ (RANGE 0-100, HÖHERER WERT ENTSpricht HÖHERER LEBENSQUALITÄT) DES EORTC-QLQ-C30 (29)	18
TABELLE 6: MITTELWERT UND ABWEICHUNGEN IM PARAMETER „ <b>FATIGUE SYMPTOM SCALE</b> “ (RANGE 0-100, HÖHERER WERT ENTSpricht HÖHEREM SCHWEREGRAD DES SYMPTOMS) DES EORTC-QLQ-C30 (29)	19
ABBILDUNG 7: VERTEILUNG DER PATIENTEN AUF DIE BEIDEN THERAPIEGRUPPEN	23
ABBILDUNG 8: ERHALTENE WIRKSTOFFE IN DEN THERAPIEGRUPPEN	24
ABBILDUNG 9: GESCHLECHTSVERTEILUNG IM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV	24
TABELLE 10: GESCHLECHTSVERTEILUNG IMMUNHERAPIE-GRUPPE	25
TABELLE 11: GESCHLECHTSVERTEILUNG CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	25
ABBILDUNG 12: ALTERSVERTEILUNG IM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV	25
TABELLE 13: ALTERSVERTEILUNG DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	26
TABELLE 14: ALTERSVERTEILUNG DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	26
ABBILDUNG 15: VERTEILUNG DES ECOG-STATUS IM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV	26
ABBILDUNG 16: ECOG-STATUS IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	27
ABBILDUNG 17: ECOG-STATUS IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	27
ABBILDUNG 18: ENTWICKLUNG GLOBAL HEALTH STATUS IM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV	28
ABBILDUNG 19: ENTWICKLUNG GLOBAL HEALTH STATUS IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	29
ABBILDUNG 20: ENTWICKLUNG GLOBAL HEALTH STATUS IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	29
ABBILDUNG 21: ENTWICKLUNG FACT-BL TOTAL SCORE IM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV	30
ABBILDUNG 22: ENTWICKLUNG FACT-BL TOTAL SCORE IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	31
ABBILDUNG 23: ENTWICKLUNG FACT-BL TOTAL SCORE IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	31
ABBILDUNG 24: ENTWICKLUNG EQ-VAS-SCORE IM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV	32
ABBILDUNG 25: ENTWICKLUNG EQ-VAS-SCORE IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	33
ABBILDUNG 26: ENTWICKLUNG EQ-VAS-SCORE IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	33
ABBILDUNG 27: ENTWICKLUNG DES PHYSICAL FUNCTIONING SCORE IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	34
ABBILDUNG 28: ENTWICKLUNG DES PHYSICAL FUNCTIONING SCORE IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	35
ABBILDUNG 29: ENTWICKLUNG DES ROLE FUNCTIONING SCORE IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	36
ABBILDUNG 30: ENTWICKLUNG DES ROLE FUNCTIONING SCORE IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	36
ABBILDUNG 31: ENTWICKLUNG DES PHYSICAL FUNCTIONING SCORE IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	37
ABBILDUNG 32: ENTWICKLUNG DES EMOTIONAL FUNCTIONING SCORE IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	38
ABBILDUNG 33: ENTWICKLUNG DES SOCIAL FUNCTIONING SCORE IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	39
TABELLE 34: ENTWICKLUNG DES SOCIAL FUNCTIONING SCORE IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	39
ABBILDUNG 35: ENTWICKLUNG DES COGNITIVE FUNCTIONING SCORE IN DER CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	40
ABBILDUNG 36: ENTWICKLUNG DES SOCIAL FUNCTIONING SCORE IN DER IMMUNTHERAPIE-GRUPPE	41
ABBILDUNG 37: „GLOBAL HEALTH STATUS“ IM VERGLEICH ZWISCHEN IMMUNTHERAPIE- UND CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	42

ABBILDUNG 38: „FACT-BL TOTAL SCORE“ IM VERGLEICH ZWISCHEN IMMUNTHERAPIE- UND CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	42
ABBILDUNG 39: „EQ-VAS-SCORE“ IM VERGLEICH ZWISCHEN IMMUNTHERAPIE- UND CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	43
ABBILDUNG 40: „PHYSICAL FUNCTIONING SCORE“ IM VERGLEICH ZWISCHEN IMMUNTHERAPIE- UND CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	44
ABBILDUNG 41: „ROLE FUNCTIONING SCORE“ IM VERGLEICH ZWISCHEN IMMUNTHERAPIE- UND CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	45
ABBILDUNG 42: „EMOTIONAL FUNCTIONING SCORE“ IM VERGLEICH ZWISCHEN IMMUNTHERAPIE- UND CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	45
ABBILDUNG 43: „SOCIAL HEALTH STATUS“ IM VERGLEICH ZWISCHEN IMMUNTHERAPIE- UND CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	46
ABBILDUNG 44: „COGNITIVE FUNCTIONING SCORE“ IM VERGLEICH ZWISCHEN IMMUNTHERAPIE- UND CHEMOTHERAPIE-GRUPPE	47

## Beurteilung durch Ethikkommission

Diese Studie wurde in einer Beratung nach Fakultätsrecht durch die Ethikkommission der LMU München auf ethische Durchführbarkeit unter der **Projekt-Nummer 20-011** überprüft. Im Rahmen der Überprüfung wurde ihr die ethisch-rechtliche Durchführbarkeit zuerkannt.

## Eidesstattliche Erklärung

Name: Benjamin Wietheger

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „**Einfluss von PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren auf die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom im Vergleich zur Chemotherapie**“  
selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Benjamin Wietheger

München, den 25.04.2023

---

Unterschrift Doktorand