

Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion für Dermatologische Onkologie

**Immunvermittelte Nebenwirkungen
und frühe Blutbild Veränderungen
unter Immun-Checkpoint-
Inhibitoren beim metastasierten
Melanom**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Winter-Schuler, Johanna, geb. Winter

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Eigentler

2. Berichterstatter: Professorin Dr. C. Gouttefangeas

Tag der Disputation: 08.12.2025

Widmung

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
<i>1. Einleitung</i>	<i>1</i>
1.1 Hintergrund und Zielsetzung	1
1.2 Das maligne Melanom	2
1.3 Immuncheckpoint Inhibitoren	6
1.4 Nebenwirkungen und Blutbildveränderungen	9
1.5 Fragestellung	11
<i>2. Material und Methode</i>	<i>12</i>
2.1 Studienaufbau	12
2.2 Einschlusskriterien	12
2.3 Ausschlusskriterien	13
2.4 Endpunkte	13
2.5 Datenerhebung	13
2.6 Auswertung	14
<i>3. Ergebnisse</i>	<i>16</i>
3.1 Patientenkollektiv	16
3.2 GGT- Ausgangswert	18
3.3 Immunvermittelte GGT-Erhöhung	21
3.4 Graduierung von GGT-Erhöhung und deren prognostische Aussagekraft	23
3.5 Immunassoziierte GGT-Erhönungen: Prädiktive Relevanz und begleitende Veränderungen im Laborprofil	24
3.6 GGT-Verläufe nach immunvermittelter GGT-Erhöhung und Progressionsstatus	28
3.7 Einfluss differentialblutbildbasierte Marker auf das Gesamtüberleben	30
3.8 Frühe Veränderungen der Differentialblutwerte	32
<i>4. Diskussion</i>	<i>39</i>
4.1 Qualität der Daten	39
4.2 GGT als prognostischer Biomarker beim metastasierten Melanom	39
4.3 Entwicklung der Serum-GGT unter ICI-Therapie	41
4.4 Immunvermittelte Cholangitis und cholestatische Hepatotoxizität unter ICI	43
4.5 Frühe hämatologische Marker als prognostische Biomarker	44
4.6 Genetische Prädispositionen für immunvermittelte Nebenwirkungen	47
4.7 Mechanistische Aspekte der GGT, Glutathion-Stoffwechsel und oxidativem Stress	48

4.8 Klinische Implikation und Monitoring-Empfehlung	49
5. Zusammenfassung	52
6. Literaturverzeichnis	55
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	62
8. Veröffentlichung	63
9. Danksagung	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Baseline-GGT-Werten, für Patienten mit normaler vs. Erhöhter Baseline GGT in der PD-1-Gruppe	19
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Baseline-GGT-Werten, für Patienten, mit normaler vs. Erhöhter Baseline-GGT in der Ipi+Nivo-Gruppe	20
Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von immunvermittelter GGT-Erhöhung(irGGT), Abb.: 3.1: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit vs. ohne irGGT in der PD-1-Gruppe, Abb. 3.2: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit vs. ohne ir GGT-Erhöhung in der Ipi+Nivo-Gruppe.....	22
Abbildung 4: 3-Monats-Landmark-Analyse zum Ausschluss von Bias durch frühere Mortalität für Abb.: 4.1. PD-1-Gruppe und Abb.: 4.2 Ipi+Nivo-Gruppe .	22
Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit für Therapieansprechen (CR/PR), (SD/PD) in Abhängigkeit von irGGT-Erhöhung für die PD-1-Gruppe	24
Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit für Therapie (CR/PR) in Abhängigkeit von irGGT-Erhöhung für die Ipi+Nivo-Gruppe.....	25
Abbildung7: Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und einer Autoimmunhepatitis für die PD-1-Gruppe.....	26
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und einer Autoimmunhepatitis für die Ipi+Nivo-Gruppe.....	26
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und Erhöhung der alkalischen Phosphatase (ALP) für die PD-1-Gruppe.....	27
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und erhöhung der alkalischen Phospatase (ALP) für die Ipi+Nivo-Gruppe.....	28
Abbildung 11: Linienplot des mittleren GGT-Wertes (Y-Achse, U/l) an den Zeitpunkten T1-T10 (X-Achse) mit Fehlerbalken = SEM;	29
Abbildung 12: Linienplot des mittleren GGT-Werts (Y-Achse, U/l).....	30
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens nach NLR	32

Abbildung 14 Linienplot der mittleren Leukozytenzahl (Y-Achse, G/L) an den Zeitpunkten T1 und T2 (X-Achse) mit Fehlerbalken = SEM (Standard Error of the Mean; blaue Linie = PD-1, rote Linie = Ipi+Nivo.....	33
Abbildung 15: Linienplot der mittleren Neutrophilenzahl (Y-Achse G/L), Zeit T1 und T2 (X-Achse).	34
Abbildung 16: Linienplot der mittleren relativen Neutrophilenzahl (Y-Achse, %) an den Zeitpunkten T1 und T 2 (X-Achse).	34
Abbildung 17: Linienplot der mittleren Lymphozytenzahl.....	35
Abbildung 18: Linienplot der mittleren relativen Lymphozytenzahl (Y-Achse %), Zeitpunkt T1 und T1 (X-Achse).....	35
Abbildung 19: Linienplot der mittleren Monozytenzahl.....	36
Abbildung 20: Linienplot der mittleren relativen Monozytenzahl (Y-Achse %)..	36
Abbildung 21: Linienplot der mittleren Eosinophilenzahl (Y-Achse G/L).....	37
Abbildung 22: Linienplot der mittleren relativen Eosinophilenzahl (Y-Achse %).	37
Abbildung 23: Linienplot der mittleren Basophilenzahl (Y-Achse G/L).....	38
Abbildung 24: Linienplot der mittleren relativen Basophilenzahl (Y-Achse %)..	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors (AJCC 2009) (Onkologie-S3-Leitlinie).....	4
Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009) (Onkologie-S-3-Leitlinie)	5
Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009) (Onkologie -S3-Leitlinie)	5
Tabelle 4: AJCC Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) (Onkologie-S3-Leitlinie).....	6
Tabelle 5: Ansprechraten und 2-Jahres-Überlebensraten auf verschiedene Therapien beim metastasierten Melanom (Wilden et al. 2016)	8
Tabelle 6: Patientendemographie und klinische Charakteristik	16
Tabelle 7: Multivariable Cox-Regressionsanalyse von Baseline-GGT im Hinblick auf das Gesamtüberleben.....	20
Tabelle 8: Multivariate Cox-Regressionsanalyse von immunvermittelter GGT-Erhöhung (irGGT) im Hinblick auf das Gesamtüberleben	23
Tabelle 9: hämatologische Marker (NLR, LMR,RNeu,RLym T1, Mon T1, REos T1): eine dichotomisierte Aufteilung des jeweils optimalen Cutt-off-Werts	31

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AEC	engl. absolute eosinophil count, absolute Eosinophilenzahl
AJCC	engl. American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMC	engl. absolute monocyte count, absolute Monozytenzahl
APZ	Antigen-präsentierende Zellen
AST	Aspartat-Aminotransferase
CTCAE	engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA4	Cytotoxic-T-Lymphozyt-Antigen 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESMO	engl. European Society for Medical Oncology
FDA	engl. Food and Drug Administration
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HR	Hazard Ratio
ICPI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
Ipi	Ipilimumab
irAE	engl. immune-related adverse events, Immunvermittelte Nebenwirkungen
LDH	Laktatdehydrogenase

LMM	lentigo-malignes Melanom
LMR	engl. lymphocyte-to-monocyte ratio, Lymphozyten/Monozyten-Ratio
MDSC	engl. myeloid-derived suppressor cells
MM	malignes Melanom
Nivo	Nivolumab
NM	noduläres malignes Melanom
NLR	engl. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio
NSCLC	engl. non-small-cell lung cancer, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OR	engl. odds ratio, Quotenverhältnis
ORR	engl. overall response rate, objektive Ansprechrare
OS	engl. overall survival, Gesamtüberleben
PD-1	engl. programmed cell death protein 1
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
REC	engl. relative eosinophil count, relative Eosinophilenzahl
RLC	engl. relative lymphocyte count, relative Lymphozytenzahl
SEM	engl. Standard error of the mean, Standardfehler des Mittelwerts
SNP	engl. single-nucleotid polymorphism, Einzelnukleotid Polymorphismus
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
TNM	T (Tumor), N (Nodus), M (Metastase)

Treg	engl. T regulatory cells, regulatorische T-Zelle
UICC	engl. Union for International Cancer Control
ULN	engl. upper limit of normal, oberer Grenzwert/empirischer Referenzwert
UV	Ultraviolett
vs.	engl. versus, gegen

1. Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Die Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) hat die Therapie des metastasierten Melanoms grundlegend verändert und das Langzeitüberleben vieler Patienten erheblich verbessert. Einen entscheidenden Meilenstein markierte die Zulassung von Ipilimumab, einem monoklonalen Antikörper gegen CTLA-4, im Jahr 2011. Die darauffolgenden Entwicklungen von PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab sowie deren Kombination mit CTLA-4-Blockern hat das therapeutische Spektrum erweitert und insbesondere bei Hochrisikopatienten neue Perspektiven eröffnet (Robert et al. 2015; Larkin et al. 2019). James P. Allison und Tasuku Honjo wurden für ihre grundlegenden Beiträge zur Entdeckung dieser immunologischen Kontrollpunkte mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin 2018 ausgezeichnet. Trotz der klinischen Wirksamkeit sind ICIs mit einer Vielzahl immunvermittelter Nebenwirkungen (immun-related adverse events, irAE) assoziiert, die nahezu jedes Organsystem betreffen können. Hepatische irAE treten seltener auf als kutane, gastrointestinale oder endokrinen Nebenwirkungen, können jedoch schwere Verläufe annehmen und die Leberfunktion langfristig beeinträchtigen (Hussani et al. 2021). Bei Patienten mit kombinierter Immuntherapie (CTLA-4 + PD-1) liegt die Rate schwerer irAE (Grad \geq 3) bei über 50%, unter einer Monotherapie mit PD-1-Inhibitoren bei etwa 10-16% (Weber et al. 2017). Neuere Daten zeigen, dass das Auftreten von irAE, insbesondere bestimmter Organmanifestationen, mit einem verbesserten onkologischen Outcome assoziiert sein kann, auch dann, wenn eine Therapieunterbrechung oder Immunsuppression erforderlich wird (Das und Johnson 2019). Ein bislang unzureichend erforschter Aspekt betrifft immunvermittelte Veränderungen der Leber, insbesondere cholestatische Muster, die sich klinisch durch selektive Erhöhungen von Leberenzymen wie Gamm-Glutamyltransferase (GGT) oder alkalischer Phosphatase (ALP) äußern. Diese Veränderungen verlaufen häufig subklinisch, bleiben in großen Studien unterrepräsentiert und könnten Ausdruck einer spezifischen ICI-induzierten Cholangitis oder Cholangiohepatitis sein (Ghisoni et al. 2021; Wölffer et al. 2022). Gleichzeitig ist bekannt, dass erhöhte GGT-Werte auch unabhängig von einer Therapie immunologischer Natur auftreten und in verschiedenen Malignomen, etwa Kolorektal-, Urothel- oder Nierenzellkarzinom mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und schlechterem Überleben assoziiert

sind (Zhang et al. 2019). Im Kontext des metastasierten Melanoms ist die Rolle der GGT bislang kaum untersucht. Lebermetastasen gelten bei dieser Entität als prognostisch ungünstige, unter anderem aufgrund verminderter CD8-T-Zell-Infiltration in der Tumorumgebung. Diese Arbeit widmet sich der Frage, ob GGT-Werte vor und während einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren prognostisch relevant sind. Im Fokus steht dabei die Abgrenzung immunvermittelter GGT-Erhöhung von tumorassoziierten oder metabolischen Ursachen sowie die Analyse möglicher Zusammenhänge mit dem klinischen Outcome. Darüber hinaus sollen frühe Veränderungen der GGT im Therapieverlauf als potenzielle, prädikative Marker für ein Therapieansprechen und Überleben bei Patienten mit metastasiertem Melanom unter ICI- Therapie evaluiert werden (Larkin et al. 2015).

1.2 Das maligne Melanom

Die Bezeichnung malignes Melanom, stammt aus dem altgriechischen μέλας „schwarz“. Hierbei handelt es sich um einen bösartigen Tumor, welcher seinen Ursprung in den Melanozyten, den Pigmentzellen der Haut hat. Das maligne Melanom gilt als eines der gefährlichsten und häufigsten Hautkrebsart, da das Risiko diese Erkrankung zu erleiden gegenwärtig bei ca. 2% liegt. (Krebsgesellschaft - Hautkrebs: Definition und Häufigkeit, 2025)

Mit dem 2008 eingeführten Hautscreening, kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Inzidenzrate, wobei die Inzidenz eben trotz des geregelten Screenings und der Aufklärung stetig zunimmt. Im Jahr 2022 erkrankten in Deutschland rund 25.450 Menschen am malignen Haut Melanom. Hierbei bilden sich keine geschlechterspezifische, signifikante Datenlagen ab. Das Erkrankungsalter zeigt einen Altersdurchschnitt von 63 Jahren bei Frauen und 69 Jahren bei Männern. (Friedrich und Kraywinkel 2018). Die relative 5-Jahres- Überlebensrate liegt bei Frauen bei 93% und für Männer bei 91% (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019)

Die Ätiologie des malignen Melanoms wird durch ein komplexes Zusammenspiel genetischer Prädispositionen, individueller phänotypischer Merkmale und exogener Umweltfaktoren beeinflusst. Eine entscheidende Rolle spielt dabei die UV-Strahlung, insbesondere in Abhängigkeit vom Hauttyp. Personen mit einem hellen Hauttyp

(Fitzpatrick-Typ I und II) haben ein signifikant höheres Risiko, ein Melanom zu entwickeln, verglichen mit Menschen dunklerer Hauttypen (Typ III-VI). Dies ist darauf zurückzuführen, dass helle Hautzellen weniger Melanin enthalten, welches eine schützende Funktion gegen UV- induzierte DNA-Schäden besitzt (Whiteman et al. 2006). Neben der individuellen Hautpigmentierung beeinflussen auch geographische Faktoren die Melanom-Inzidenz. Es besteht eine klare Abhängigkeit vom Breitengrad, wobei Menschen, die näher am Äquator leben, einer höheren UV Belastung ausgesetzt sind und somit ein gesteigertes Melanom Risiko aufweisen (Raimondi et al. 2020)

Besonders relevant ist dabei die intermittierende UV-Exposition, die mit intensiven, aber unregelmäßigen Sonnenbränden, insbesondere in der Kindheit assoziiert ist. Epidemiologische Studien zeigen, dass schwere Sonnenbrände im Kindesalter das Risiko für ein malignes Melanom im späteren Leben erheblich erhöhen (Armstrong und Kricke 2001). Zudem unterscheiden sich verschiedene Körperareale hinsichtlich ihrer UV-Exposition und dem damit verbundenen Melanom Risiko. Kumulative UV-Belastung in dauerhaft sonnenexponierten Bereichen wie Gesicht und Nacken spiegelt eine langfristig hohe Strahlendosis wider, wohingegen intermittierende, dafür aber intensive UV-Exposition vor allem mit der Entstehung von Melanomen an Rumpf und Extremitäten in Verbindung gebracht wird (Elwood und Jopson 1997). Etwa 10 % der Melanome treten bei Personen mit einer familiären Belastung auf, somit spielt die genetische Disposition eine nicht unbeachtliche Rolle (Goldstein et al. 2006) Die Mutationen in den Genen CDKN2A (p16) und BRAF sind mit einer erhöhten Anfälligkeit für die Erkrankung verbunden (Hussussian et al. 1994). Darüber hinaus existieren seltene genetische Syndrome wie Xeroderma pigmentosum, bei denen die Fähigkeit zur Reparatur von UV-induzierten DNA-Schäden stark beeinträchtigt ist (Kraemer et al. 1994). Die Anzahl und die Beschaffenheit der Nävi stellt einen weiteren Risikofaktor dar. Etwa 20-30% aller kutanen Melanome entwickeln sich aus einem präexistenten Nävus, während 70-80% de novo auftreten (Pampena et al. 2017). Eine aktuelle multizentrische Kohortenstudie bestätigt diesen Bereich (≈30%) und berichtet darüber hinaus, dass Nävuis-assoziierte Melanome mit einem günstigeren rezidivfreien Überleben und einer niedrigeren SLN-Positivrate verbunden sind (Riaz et al. 2025). Personen mit Immunsuppression (Organtransplantation, HIV-Infektion, chronisch lymphatischer Leukämie), weisen ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Melanoms auf. Das kutane Melanom wird klinisch-histologisch in

vier Hauptsubtypen unterteilt: das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM), das Lentigomaligne Melanom (LMM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM). Mit einem Anteil von ca. 57,4% ist das SSM die am häufigsten diagnostizierte Form (Claus Garbe und Andreas Blum 2001). Neben den kutanen Melanomen treten Melanome auch in anderen Organsystemen auf. Hierzu zählen insbesondere Aderhautmelanome, Schleimhautmelanome (z.B. Nasen-Rachen-Raum, im Genital- der Gastrointestinaltrakt), meningeale Melanome sowie sogenannte okkulte Melanome, deren Primärherd nicht identifizierbar ist (LeBoit 2006). Das maligne Melanom wird durch eine standardisierte Stadieneinteilung klassifiziert. Dies erfolgt mittels der TNM-Klassifikation der AJCC und der UICC. Mittlerweile gibt es eine neue AJCC-Klassifikation (Gershenwald et al. 2017), die seit dem 01.01.2018 von der aktuellen S3-Leitlinie zur Einteilung des malignen Melanoms empfohlen wird. Die Datenerhebung dieser Dissertation fand 2018 statt, die dazu verwendeten Patientenkohorten sind somit älter als 2018 und wurden noch nach der 7. Version von 2007 beurteilt (Balch et al. 2009).

Tabelle 1: T-Klassifikation des Primärtumors (AJCC 2009) (Onkologie)

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma In-situ, keine Tumorinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar*
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Mitosen < 1/mm ² b: mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1*
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor; # Die Bestimmung der Mitoserate erfolgt am HE-Schnitt.

Tabelle 2: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2009) (Onkologie-S-3-Leitlinie)

N Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK)	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: nur mikroskopische Metastase(n) (klinisch okkult) ⁺ b: nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)
N2	2-3 LK	a: nur mikroskopisch nodale Metastase(n) ⁺ b: nur makroskopische nodale Metastase(n) c: Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) <i>ohne</i> regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	≥ 4 LK, oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen <i>mit</i> regionärer Lymphknotenbeteiligung	

+ Der Nachweis einer Mikrometastasierung ist in der neuen AJCC-Klassifikation jetzt auch das Auffinden einer einzelnen Zelle, die immunhistochemisch positiv reagiert. Diese Fälle sollten extra gekennzeichnet werden.

Tabelle 3: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2009) (Onkologie -S3-Leitlinie)

M Klassifikation	Art der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht

Tabelle 4: AJCC Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) (Onkologie-S3-Leitlinie)

Stadien	Primärtumor (pT)	Regionäre LK-Metastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	in-situ-Tumore	keine	keine
IA	T1a	keine	Keine
IB	T1b T2a	keine keine	keine keine
IIA	T2b T3a	keine keine	keine keine
IIB	T3b T4a	keine keine	keine keine
IIC	T4b	keine	keine
IIIA	T1-4a	N1a, N2a	keine
IIIB	T1-4a T1-4b	N1b, N2b, N2c N1a ,N2a	keine
IIIC	T1-4b jedes T	N1b, N2b, N2c N3	keine
IV	jedes T	jedes N	M1

LK: Lymphknoten
vgl. Balch et al. 2009

1.3 Immuncheckpoint Inhibitoren

Bereits in den 1970er Jahren begann die Forschung zur Immunologischen Regulation von T-Zellen. Unter James P. Allison erfolgte 1996 die Translation in die Krebstherapie, dabei zeigte er, dass eine Blockade von CTLA-4 das Immunsystem aktiviert und Tumore in Tiermodellen schrumpfen lassen kann. In den 2000er- Jahren erforschte dann Tasuku Honjo die Rolle von PD-1 als weiteren Hemmstoff der T-Zell-Funktion. 2011 erteilte die FDA die erste Zulassung für den Immun-Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab, zur Behandlung des metastasierten Melanoms (James P. Allison and Tasuku Honjo 01.10.2018). 2014 folgte die Genehmigung von Pembrolizumab und Nivolumab durch die FDA.

Die Liste der aktuell zugelassenen Immuncheckpoint Inhibitoren umfasst die PD-1-Inhibitoren, die PD-L1-Inhibitoren und die CTLA-4- Inhibitoren sowie die LAG-3 AK.

Checkpoint-Inhibitoren entfalten ihre immunmodulatorische Wirkung durch die Unterbrechung hemmender Signale, die normalerweise über Rezeptoren auf die T-Zellen vermittelt werden. Diese monoklonalen Antikörper verhindern die Interaktion der Checkpoint-Moleküle mit ihren entsprechenden Liganden, die sich auf die Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) oder andere Zelltypen befinden. Dadurch wird das inhibitorische Signal unterbunden, wodurch die betroffenen T-Zellen erneut aktiviert werden und ihre Effektorfunktion zurückerlangen. Zusätzlich zur direkten Reaktivierung von T-Zellen, können Checkpoint-Inhibitoren auch zu einer gezielten Elimination von Zellen führen, die durch Antikörperbindungen markiert werden. Dies geschieht über zwei Hauptmechanismen: die Komplement-vermittelte Zytolyse und die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität durch Effektorzellen des Immunsystems. Da ruhende T-Zellen oft nicht einfach inaktiv sind, sondern aktiv zur Immunsuppression beitragen, kann ihre Depletion die Expansion tumorspezifischer T-Zellen begünstigen.

Der Immuncheckpoint Inhibitor Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, er besitzt die Fähigkeit das Oberflächenprotein CTLA-4 auf T-Helferzellen zu blockieren. Er wirkt primär während der Antigen-Präsentation zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten. Das Molekül CTLA-4 wird auf aktivierten zytotoxischen T-Zellen (CTL) exprimiert und hemmt deren überschießende Aktivierung, indem es mit hoher Affinität an B7-1 (CD80) und B7-2 (CD86) bindet. Dadurch verdrängt es den kostimulatorischen Rezeptor CD28, der für eine vollständige T-Zell-Aktivierung erforderlich ist. Während der Immunantwort wird CTLA-4 zunehmend auf T-Zellen hochreguliert, wodurch diese mit der Zeit in einen erschöpften Zustand übergehen und regulatorische Funktionen übernehmen. Eine hohe CTLA-4-Expression erleichtert die Bindung von Anti-CTLA-4-Antikörpern. Zusammen mit aktivierenden Fc-Rezeptor-tragenden Effektorzellen kann dies zur Depletion der betroffenen T-Regulatorzellen führen. Nicht alle Anti-CTLA-4- Antikörper besitzen jedoch die Eigenschaft, Tregs wirksam zu depletieren. Ipilimumab dagegen zeigt kontextabhängig eine solche Wirkung. Ein weiterer Immuncheckpoint, das PD-1 Molekül ist ein wichtiger Regulator der T-Zell-Erschöpfung und wird mit zunehmender klonaler Expansion verstärkt exprimiert. Durch die Bindung an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 überträgt PD-1 ein hemmendes Signal, das die Aktivierung und Effektorfunktion von T-Zellen dämpft. Im Gegensatz zu den Liganden von CTLA-4, die hauptsächlich auf Antigen-präsentierenden Zellen vorkommen, sind PD-1-Liganden sowohl auf Immunzellen als

auch auf zahlreichen Tumorzellen zu finden. Krebszellen nutzen die Expression von PD-L1 gezielt, um sich vor dem Immunsystem zu schützen: Die Interaktion mit PD-1 auf T-Zellen hemmt deren zytotoxische Aktivität und verhindert eine effektive Immunantwort. Daher ist die Hauptwirkung von Anti-PD-1-Antikörpern wie Nivolumab und Pembrolizumab nicht die Modulation der Antigen-Präsentation, sondern die Wiederherstellung der T-Zell-vermittelten Tumorzellzerstörung (Wilden et al. 2016). Mit der Zulassung von Ipilimumab (Yervoy) im Jahr 2011 stand erstmals ein systemischer Immunmodulator zur Behandlung des malignen Melanoms zur Verfügung. Ipilimumab zeigte in klinischen Studien eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von 6,4 auf 10,1 Monate im Vergleich zur experimentellen gp100-Vakzine (Hodi et al. 2010; Postow et al. 2015). Nivolumab und Pembrolizumab zeigten eine objektive Ansprechrate von 40 bis 50%, mit 1- und 2-Jahres-Überlebensraten von 62-73% bzw. 43-52% (Topalian et al. 2018; Robert et al. 2015; Sharma und Allison 2015).

Tabelle 5: Ansprechraten und 2-Jahres-Überlebensraten auf verschiedene Therapien beim metastasierten Melanom (Wilden et al. 2016)

Substanz	ORR	2-Jahres-Überlebensrate	Literatur
Anti-PD-1 (Nivolumab) Monotherapie (3 mg/kg KG alle 2 Wo.)	32– 40 %	43–48 %	Weber et al., 2015 (Lancet Oncol), Robert et al., 2015 (NEJM)
Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Monotherapie (2 mg/kg KG alle 3 Wo.)	25– 44 %	51 %	Robert et al., 2015 (NEJM), Ribas et al. 2015 (Lancet Oncol)
Anti-CTLA-4 (IPI) plus Anti-PD-1 (NIVO)	58 %	73 %	Postow 2015 (NEJM)
Anti-CTLA-4 (IPI) vgl. mit Anti-PD-1 (PEMBRO)	11 % vs. 33 % **	–	Robert 2015 (NEJM)
Anti-CTLA-4 (IPI) vgl. mit Anti-CTLA-4 (IPI) plus Anti-PD-1 (NIVO)	11 % vs. 58 % **	–	Larkin et al., 2015 (NEJM)
Anti-PD-1 (NIVO) vgl. mit Anti-CTLA-4 (IPI) plus Anti-PD-1 (NIVO)	44 % vs. 58 % **	–	Larkin et al., 2015 (NEJM)

Abk.: ORR; Ansprechrate (overall response rate) = Komplettermission + Teilremission; DTIC, Dacarbazin; IPI, Ipilimumab; NIVO, Nivolumab; PEMBRO, Pembrolizumab.

*p < 0,05; **p < 0,01

1.3.1 Immuncheckpoint-Inhibitoren im metastasierten inoperablen Melanom - Evidenzlage

In den vergangenen Jahren haben die Immuncheckpoint-Inhibitoren die Therapie des metastasierten inoperablen Melanom grundlegend verändert. Besonders die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab wurde durch mehrere randomisierte Studien umfassend untersucht. Die CheckMate-067-Studie (Wolchok et al. 2022) untersuchte Patienten mit unbehandeltem metastasierten Melanom und verglich die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab mit den jeweiligen Monotherapien. Nach einer Follow-up-Zeit von über 6,5 Jahren zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS: 72,1 Monate vs. 36,9 Monate [Nivolumab] vs. 19,9 Monate [Ipilimumab]). Die 6-Jahres-Überlebensrate betrug 49% in der Kombinationsgruppe, verglichen mit 42% (Nivolumab) und 23 % (Ipilimumab). Auch die CheckMate-057-Studie (Borghaei et al. 2015).

Die aktualisierte NADINA-Studie sollte in diesem Rahmen nicht unerwähnt bleiben, so vorgestellt, beim ESMO-Kongress 2024. Diese Daten bestätigen den Überlebensvorteil der neoadjuvanten Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab vor der Operation gegenüber der bisherigen Standardbehandlung mit adjuvanten Nivolumab nach der Operation. Die Phase-3-Studie mit 423 Patienten untersuchte zwei Behandlungsansätze: neoadjuvante Immuntherapie gefolgt von einem chirurgischen Eingriff, versus direkter Operation mit anschließender adjuvanter Immuntherapie. Nach 12 Monaten lag das Gesamtüberleben im neoadjuvanten Arm bei 88,7% im Vergleich zu 57,2% im adjuvanten Arm. Die aktualisierten 18-Monats-Daten bestätigen diesen Vorteil mit 80,8% gegenüber 53,9%. Auch das fernmetastasenfreie Überleben war mit 85,7% im neoadjuvanten Arm deutlich höher als mit 62,4% im adjuvanten Arm. Die neoadjuvante Therapie gilt nun als neuer Standard für Melanom im Stadium III (O'Leary K 2024; Lucas MW, Menzies AM, Lopez-Yurda RA et al. 2024).

1.4 Nebenwirkungen und Blutbildveränderungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen entstehen durch eine übermäßige Immunreaktion auf gesundes Gewebe, ausgelöst durch die verstärkte Aktivität des Immunsystems

unter Immun-Checkpoint-Blockade. Die genaue Ursache dieser Nebenwirkungen ist nicht vollständig geklärt, hängt jedoch mit der Rolle von Immun-Checkpoints in der Regulierung der Immunhomöostase zusammen. CTLA-4 und PD-1 hemmende Immunreaktionen auf unterschiedliche Weise: CTLA-4 wirkt früh in der Immunantwort, während PD-1 vor allem in späteren Phasen im peripheren Gewebe eingreift. Diese Unterschiede erklären die abweichenden Nebenwirkungsprofile beider Therapien. Unter Anti-CTLA-4 treten häufiger Kolitis und Hypophysitis auf, eine Pneumonitis und Thyreoiditis ist eher mit Anti-PD-1 assoziiert. Die Ursache dieser organspezifischen Toxizitäten sind unklar, können aber mit der Expression von CTLA-4 auf Zellen der Hypophyse oder dem Vorhandensein von Autoantikörpern gegen Schilddrüsenstrukturen zusammenhängen (Postow et al. 2018). Um die unerwünschten Nebenwirkungen zu klassifizieren und zu gradieren, wird das CTCAE Grading Schema verwendet (Crabbe). Neben dem Spektrum der immunvermittelten Nebenwirkungen, wurden in dieser Dissertation auch die Werte des Differenzialblutbildes erfasst und untersucht, da diese als prognostischer Marker für die Therapie mit ICI bekannt sind. Unabhängig von der Immuntherapie, zeigt die Anatomie eines Tumors histologisch eosinophile Infiltrate, auch tumorassoziierte Eosinophilie genannt. Die Funktion der Eosinophilen scheint in der Tumorabwehr eine vermittelnde Rolle zu spielen, bei der die Eosinophile CD8⁺Zellen in das Tumorgewebe loten (Carretero et al. 2015; Mattei et al. 2020).

Das Gesamtüberleben zeigt sich in verschiedenen klinischen Studien abhängig von bestimmten Blutbiomarkern und klinischen Faktoren. Für Ipilimumab sind niedrige Werte von LDH, AMC und MDSCs sowie hohe Werte von AEC, Tregs und RLC mit einer besseren Prognose assoziiert. Ein prognostisches Modell auf Basis dieser Faktoren kann Patienten mit besonders schlechter oder besonders guter Prognose identifizieren (Martens et al. 2016). Unter Pembrolizumab wurden hohe Werte von REC und RLC, niedrige LDH-Werte sowie das Fehlen von Metastasen außerhalb von Weichgewebe und Lunge als unabhängige, positive Prädiktoren für die Gesamtüberlebensrate identifiziert. Patienten mit allen vier günstigen Faktoren haben eine exzellente Prognose, während Patienten ohne günstige Faktoren trotz Pembrolizumab eine schlechte Prognose aufweisen (Weide et al. 2016).

1.5 Fragestellung

Die Therapielandschaft für das metastasierte Melanom hat sich durch die Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren fundamental verändert. Untersucht werden derzeit nicht nur die adjuvante und neoadjuvante Verabreichung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, sondern auch der optimale Zeitpunkt der Gabe, etwas im Hinblick auf Tages- oder Jahreszeit, um den individuellen Biorhythmus der Patienten bestmöglich zu berücksichtigen (Ellebaek et al. 2023; Yeung et al. 2023). Das Nebenwirkungsspektrum ist weiter erfasst und eine reaktive Behandlung auf auftretende Symptome ist durch eine Klassifikation offiziell eingeordnet. Die immunvermittelten, unerwünschten Nebenwirkungen (immune-related adverse events, irAEs) stellen in den aller meisten Fällen die Anforderung an Patienten und Behandler, die ICI Therapie durch ein Komplikationsmanagement zu unterbrechen. 96% der Patienten unter der Kombinationsgabe Nivolumab und Ipilimumab sind von einem irAE betroffen (Wolchok et al. 2017). In den letzten Jahren rückt die Analyse von Differentialblutbildern zunehmend in den Fokus der Forschung, insbesondere im Hinblick auf ihre prädiktive Aussagekraft. Während etablierte Marker bereits intensiv untersucht wurden, gibt es erste Hinweise darauf, dass auch prätherapeutische und verlaufsbegleitende Veränderungen der GGT prognostische Relevanz besitzen könnten. Die GGT ist ein membrangebundenes Enzym, das eine zentrale Funktion im intrazellulären und extrazellulären Glutathion-Stoffwechsel übernimmt. Durch die Spaltung von Glutathion ermöglicht GGT die Wiederaufnahme von Aminosäuren, insbesondere von Cystein, welches als limitierender Faktor für die Glutathionsynthese gilt. Auf diese Weise ist GGT entscheidend an der Aufrechterhaltung des zellulären Redox-Gleichgewichts beteiligt. Neben dieser physiologischen Schutzfunktion gegenüber oxidativen Stress, rückt GGT in dieser Dissertation in den Fokus der onkologischen Fragestellung. Wie stellt sich eine Korrelation zwischen dem prätherapeutischen GGT Wert und dem Gesamtüberleben der Patienten mit metastasierten Melanom bei ICPI Therapie dar und wie verändert sich der GGT Wert im Verlauf der ICPI Gabe. Dabei stellt sich auch die Frage, inwieweit die GGT-Veränderung als Marker für immunvermittelte Hepatotoxizität, insbesondere cholestatische oder cholangitische Verläufe dienen können.

2. Material und Methode

2.1 Studienaufbau

Die Datenerhebung dieser Dissertation erfolgte im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie, in der Sektion für Dermatoonkologie der Universitäts-Hautklinik in Tübingen. Hierzu wurden digitale Patientenkrankenakten retrospektiv ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen Oktober 2013 bis Mai 2019 und es konnten 366 Patienten eingeschlossen werden, bei denen ein nicht resezierbares Melanom vorlag und eine Therapie mit einem PD-1 Inhibitor (ggf. in Kombination mit einem CTLA-4 Inhibitor) durchgeführt wurde. Die PD-1-Gruppe umfasste 218 Patienten, die entweder mit Nivolumab oder mit Pembrolizumab behandelt wurden. Die Ipi+Nivo-Gruppe umfasste 148 Patienten, die die Kombinationstherapie Ipilimumab und Nivolumab erhielten.

2.2 Einschlusskriterien

Die 366 Patienten wurden gemäß der national geltenden S3-Leitlinie für das maligne Melanom behandelt. Das Grading und Staging erfolgte nach der damals geltenden AJCC 2009 Klassifizierung. Die Therapie mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren erfolgte in der PD-1-Gruppe mit Nivolumab mit 3mg/kg intravenös alle 2 Wochen oder mit Pembrolizumab mit 2mg/kg intravenös alle 3 Wochen. In dieser Kohorte lagen bei 218 von 220 behandelten Personen vor Therapiebeginn die GGT-Werte vor, sodass sie für die Auswertung berücksichtigt werden konnten. Dabei wurden neben den Ausgangswerten auch die Dynamik der GGT unter laufender Immuntherapie betrachtet. Besonders im Fokus standen die immunvermittelten GGT-Erhöhungen (irGGT). Definiert wurden diese als neu auftretende oder sich deutlich verstärkende GGT-Erhöhungen während der Behandlung, die sich im weiteren Verlauf wieder normalisierten. Die Ipi+Nivo Gruppe erhielten die Kombinationstherapie mit Ipilimumab 3mg/kg und Nivolumab 1mg/kg intravenös alle 3 Wochen, für maximal 4 Zyklen, anschließend folgte eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab mit 3mg/kg alle 2 Wochen. Auch hier lag die Verfügbarkeit der benötigten Laborparameter mit 148 von 150 Patienten sehr hoch, sodass eine nahezu vollständige Erfassung gewährleistet war. Mit der ersten und jeder weiteren Gabe der ICI-Therapie erfolgte standardmäßig eine

Blutentnahme. Somit konnten die absoluten und die relativen Blutwerte im Verlauf abgebildet werden. Da die frühen Veränderungen innerhalb der ersten Behandlungswochen für uns besonders von Interesse waren, wurde die Datenerfassung auf die ersten 5 Zyklen begrenzt. Zum Routine-Labor zählten hämatologisch ein Blutbild mit Differenzierung, folgender Parameter: die absoluten Zellzahlen der Leukozyten, Neutrophilen, Lymphozyten Monozyten, Eosinophile und Basophilen sowie deren relativen Anteile (RNeu, RLym, RMon, REos, RBas).

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten für die keine Laborwerte, insbesondere zur GGT verfügbar waren, oder für die keine Nachbeobachtungsdaten vorhanden waren.

2.4 Endpunkte

Das Patientenkollektiv beinhaltet die Zeit zwischen dem Beginn der ICPI-Therapie bis zum Tod oder der letzten Nachbeobachtung und stellt somit das OS, das Gesamtüberleben dar.

2.5 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden aus den digitalen Krankenakten gefiltert, dazu wurden Alter und Geschlecht und das klinische Tumorstadium nach der AJCC 2009 erfasst. Die Laborparameter wurden wie folgt gefiltert: die Gamma-Glutamyltransferase mit einem Normwert bei Männern ≤ 60 U/l, Frauen ≤ 40 U/l, die Alanin-Aminotransferase mit einem Normwert bei Männern 10-50 U/l und bei Frauen 10-35 U/l, die Aspartat-Aminotransferase mit einem Normwert von 10-50 U/l, bei Frauen 10-35 U/l, das Gesamt Bilirubin mit einem oberen Normwert von 1,1 mg/dl, die Alkalische Phosphatase mit einem Normbereich von 40-130 U/l und die Laktatdehydrogenase mit einem oberen Normwert von 250 U/l. Die immunvermittelten Nebenwirkungen wurden nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 2017)

klassifiziert, dabei galt für die GGT Erhöhung beim Grad 1 $> \text{ULN}$ (obere Normgrenzen) – $2,5 \times \text{ULN}$, Grad 2 $> 2,5 - 5,0 \times \text{ULN}$, Grad 3 $> 5,0 - 20,0 \times \text{ULN}$ und Grad 4 $> 20,0 \times \text{ULN}$. Zur Beurteilung einer therapiebedingten Hepatitis wurden außerdem die Biomarker ALT, AST und Bilirubin einbezogen. Um das Differentialblutbild und dessen Veränderungen im Laufe der Therapie zu erfassen, wurden dieses ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns aus der digitalen Patientenkrankenakte bis zu 5 Zyklen entnommen. Die Serum Gamma-Glutamyltransferase (GGT) wurde ebenfalls bei den 368 Melanom-Patienten zu zehn Zeitpunkten (T-1 – T-10; dreiwöchiges Intervall) während der Immuncheckpoint-Inhibition bestimmt.

2.6 Auswertung

2.6.1 Statistische Methoden

Zur Auswertung des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier-Methode herangezogen. Die Unterschiede der definierten Patientengruppen wurden mittels des zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet. Um potenzielle Einflussfaktoren auf das Überleben zu identifizieren, kamen multivariable Cox-Proportional-Hazards-Modelle zum Einsatz. In die Regressionsanalysen wurden verschiedene klinisch relevante Kovariablen aufgenommen, darunter die Ausgangswerte der GGT (eingeteilt in $\leq [\text{ULN}]$ vs. $> \text{ULN}$), das Auftreten immunvermittelter GGT-Erhöhung, das Vorliegen von Lebermetastasen, LDH- Werte (normal vs. $> \text{ULN}$), die Anzahl der Metastasierungsorte (kategorisiert in 1, 2-4 sowie ≥ 5) sowie die Anzahl vorangegangener Therapien (0, 1-2 bzw. ≥ 3). Zur Untersuchung von Unterschieden in kategorialen Variablen zwischen Gruppen wurde der Fisher's Test verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Die statistischen Auswertungen erfolgten unter Verwendung der Statistiksoftware R (Version 3.6.1) unter Einbeziehung des Pakets „survival“. In allen Analysen wurde ein zweiseitiger p-Wert von $\leq 0,05$ als Hinweis auf statistische Signifikanz gewertet. Für die weitere Analyse der GGT wurden zwei klinisch relevante Patientengruppen gebildet: Erstens jene mit einer immunvermittelten GGT-Erhöhung (im Folgenden als irGGT-Gruppe bezeichnet), definiert als das Auftreten eines therapieassoziierten Anstiegs der Gamma-Glutamyltransferase während des Behandlungsverlaufs. Zweitens wurden Patienten mit nachgewiesener Tumorprogression im Therapieverlauf

(Progressionsgruppe) gegenüber jenen ohne Progression betrachtet. Die Zuordnung basierte auf klinischer Dokumentation und Laborverläufen. Als Hinweis für einen immunvermittelten Anstieg der GGT wurde die Normalisierung der GGT im weiteren Verlauf bei gleichzeitig fehlenden Hinweisen für einen hepatischen Krankheitsprogress oder für einen medikamentösen oder krankheitsbedingten Anstieg gewertet. Für beide Gruppen – irGGT und Progression – sowie deren jeweilige Vergleichsgruppen wurden die mittleren GGT-Werte zu zehn Zeitpunkten berechnet. Die Darstellung erfolgte mittels Linienplots mit Fehlerbalken (\pm Standard Error of the Mean, SEM), getrennt nach Therapiearm (PD-1-Inhibition vs. Ipi + Nivo-Kombination). Die statistische Auswertung und Visualisierung erfolgte in R (Version 4.3) unter Verwendung der Pakete dplyr, tidyr und ggplot2. Der Fokus lag auf der deskriptiven Darstellung zeitlicher GGT-Dynamiken; inferenzstatistische Tests zwischen den Zeitpunkten wurden bewusst nicht durchgeführt. Zur statistischen Auswertung des Blutbildverlaufs wurden bei 366 Patienten mit nicht-resezierbarem, metastasiertem Melanom die Differentialblutbilder zum Zeitpunkt des Therapiebeginns analysiert. Erfasst wurden die absoluten Zellzahlen der Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten Eosinophilen und Basophilen sowie deren relative Anteile (RNeu, RLym, RMon, REos, RBas), zusätzlich wurden die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio (NLR) und die Lymphozyten-zu-Monozyten-Ratio (LMR) berechnet. Für jeden Marker wurden statistisch optimale Schwellenwerte (cut-off Werte) bestimmt. Hierzu kam der maxstat.test aus der gleichnamigen Bibliothek für R zur Anwendung, der basierend auf einem minimalen p-Wert den idealen Schwellenwert für die Log-Rank Analyse berechnet und zur Kategorie der sogenannten „selected tests“ zählt. Auf dieser Grundlage wurden die Patienten in eine „niedrige“ (\leq Cut-off) und eine „hohe“ ($>$ Cut-off) Gruppe eingeteilt, die Daten wurden also hiermit dichotomisiert. Anschließend wurde für jede dichotomisierte Variable ein univariabes Cox-Proportional-Hazards-Modell (Funktion „coxph“, Paket survival) mit dem Gesamtüberleben (OS) als Endpunkt berechnet. Die Ergebnisse wurden als Hazard Ratio (HR) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Die medianen Überlebenszeiten der Gruppen wurden aus Kaplan-Meier-Schätzungen (survfit) gewonnen, deren Kurven – ohne Konfidenzbänder – mit ggssurvplot visualisiert und mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft wurden. Alle Analysen erfolgten in R 4.3 bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Außerdem wurden pro Marker, Zeitpunkt und Therapiegruppe jeweils der Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) sowie Median-, Minimal- und Maximalwerte

berechnet. Zur Visualisierung kamen Liniendiagramme mit Fehlerbalken (Mittel \pm SEM) sowie ergänzende Boxplots zum Einsatz, erstellt mit ggplot2. Zur Abschätzung des prognostischen Werts der Baseline-Parameter (T_1) wurden univariable Cox-Regressionen durchgeführt; die Ergebnisse wurden als Hazard Ratio (HR) mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen angegeben.

2.6.2 Geschlechtergerechte Sprache

Zur besseren Lesbarkeit und aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung, wurde in dieser Dissertation überwiegend die männliche Form verwendet. Selbstverständlich sind damit stets Personen jeglichen Geschlechts gleichermaßen gemeint. Diese Entscheidung dient ausschließlich der sprachlichen Ökonomie und impliziert keine Wertung oder Benachteiligung.

2.6.3 Zustimmung der Ethikkommission

Diese Dissertation wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (1975) und ihren nachfolgenden Ergänzungen erarbeitet. Die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigte die Studie unter der Projektnummer 436/2017BO2.

1. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Tabelle 6: Patienten-demographie und klinische Charakteristik

Merkmale	PD-1 Gruppe (n=218)	Ipi-Nivo-Gruppe (n=148)
Geschlecht:		
männlich	131 (60)	86 (58)
weiblich	87 (40)	62 (42)

Merkmale	PD-1 Gruppe (n=218)	Ipi-Nivo-Gruppe (n=148)
Alter (Median[Spanne], Jahr)	64.5 [27-94]	62 [28-87]
Mutationsstatus BRAF V600Mutation NRAS Mutation BRAF/NRAS Wildtyp	73 (33) 44 (20) 101 (46)	44 (30) 28 (19) 76 (51)
LDH Normal Erhöht	119 (55) 99 (45)	82 (55) 66 (45)
AJCC 2009 IIIB IIIC M1a M1b M1c	2 (1) 8 (4) 8 (4) 31 (14) 169 (78)	1 (1) 7 (5) 4 (3) 10 (7) 126 (85)
Lebermetastase Nein Ja	151 (69) 67 (31)	84 (57) 64 (43)
Hirnmetastase Nein Ja	151 (69) 67 (31)	108 (73) 40 (27)
Anzahl vorherige Therapielinien 0 1 2 3 4	69 (32) 60 (28) 47 (22) 36 (17) 6 (3)	59 (40) 48 (32) 19 (13) 14 (9) 8 (5)

Vortherapien		
Anti-CTLA-4	96 (44)	17 (11)
Anti-PD-1	5 (2)	48 (32)
BRAFi± MEKi	46 (21)	26 (18)
Chemotherapie	40 (18)	13 (9)
Radiotherapie	92 (42)	48 (32)
Andere	5 (2)	0 (0)

AJCC, American Joint Committee on Cancer, Version 7; Ipi, Ipilimumab; LDH, Laktatdehydrogenase; Nivo, Nivolumab; no., Anzahl der Patienten.

Insgesamt wurden 366 Patienten in die Studie eingeschlossen, die in einem Zeitraum von Oktober 2013 bis einschließlich Mai 2019 im Zentrum für Dermatologie an der Universitätsklinik in Tübingen eine Immun-Checkpoint-Inhibitoren Therapie aufgrund eines nicht resezierbaren Melanoms erhalten haben. Dabei lag das mediane Erkrankungsalter in der PD-1-Gruppe bei 64,5 Jahren (Altersspanne 27-94 Jahren) (Tab.6) und in der Ipi + Nivo Gruppe bei 62 (Altersspanne 28-87 Jahren).

3.2 GGT- Ausgangswert

Ein zentrales Ziel der Studie war die Untersuchung der prognostischen Bedeutung der GGT, einem leberassoziierten Enzym, das unter anderem in Zusammenhang mit hepatischer Metastasierung, Gallengangsobstruktion und entzündlichen Prozessen steht. Bereits vor Beginn der Immuntherapien zeigten sich signifikante Unterschiede in den GGT- Ausgangswerten: In der PD-1-Gruppe wiesen 31,7% der Patienten (69 von 218) erhöhte GGT-Werte auf. In der Ipi+Nivo-Gruppe lag dieser Anteil mit 43,2% (64 von 148) sogar noch höher.

Die Assoziation zwischen erhöhten GGT-Werten zu Therapiebeginn und dem Vorliegen von Lebermetastasen wurde separat analysiert. In der PD-1-Gruppe zeigte sich hierbei ein signifikanter Zusammenhang: Patienten mit erhöhter Baseline-GGT hatten signifikant häufiger Lebermetastasen (43,5%) im Vergleich zu jenen mit normalen GGT-Werten (24,8%; $p = 0,0072$). Diese Daten stützen die Annahme, dass erhöhte GGT-Werte, zumindest in dieser Kohorte, ein indirekter Marker für die hepatische Tumorlast sein könnte. In der Ipi+Nivo-Gruppe war ein entsprechender

Zusammenhang hingegen nicht statistisch signifikant ($p = 0,18$), was auf unterschiedliche pathophysiologische oder klinische Konstellationen zwischen den Kohorten hinweisen könnte. Bezogen auf das Gesamtüberleben ergab sich ein konsistentes Bild. Patienten mit bereits zu Therapiebeginn erhöhten GGT-Werten, zeigten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben. In der PD-1-Gruppe lag die Hazard Ratio (HR) bei 1,57 (95 % Konfidenzintervall: 1,08-2,29; $p = 0,019$), was auf ein um 57 % erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit normaler GGT hinweist. In der Ipi+Nivo-Gruppe war dieser Effekt sogar noch ausgeprägter (HR = 1,93; 95% CI: 1,17-3,17; $p = 0,010$). Diese Ergebnisse wurden in multivariaten Modellen unter der Berücksichtigung möglicher Confounder bestätigt und sind in Tabelle 7 dargestellt. Die GGT stellt somit einen leicht zugänglichen und potenziell prognostisch relevanten Biomarker dar.

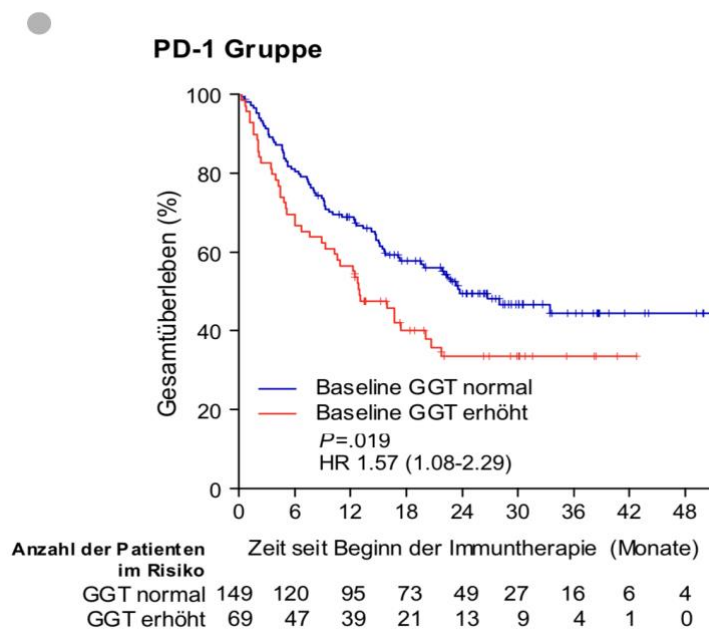


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Baseline-GGT-Werten, für Patienten mit normaler vs. Erhöhter Baseline GGT in der PD-1-Gruppe

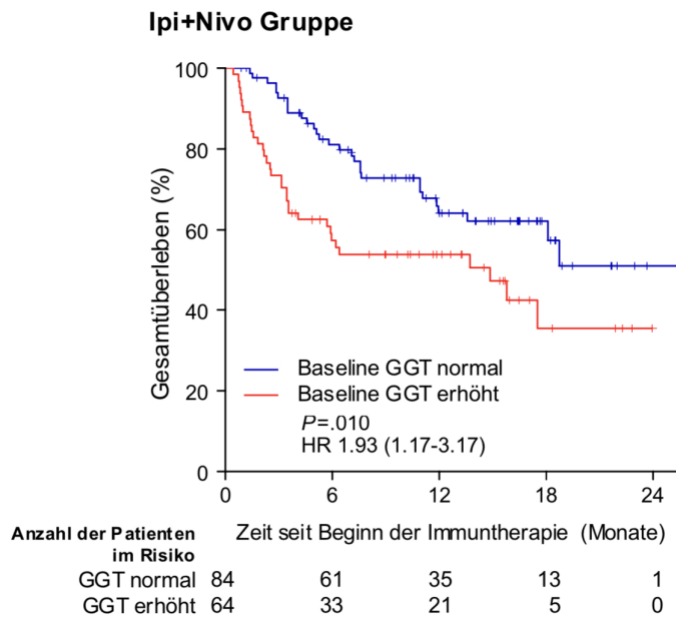


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Baseline-GGT-Werten, für Patienten, mit normaler vs. Erhöhter Baseline-GGT in der Ipi+Nivo-Gruppe

Tabelle 7: Multivariable Cox-Regressionsanalyse von Baseline-GGT im Hinblick auf das Gesamtüberleben.

Variable	PD-1-Gruppe (n= 217) HR(95%CI)	p-Wert	Ipi+Nivo-Gruppe (n= 146) HR(95%CI)	p-Wert
Baseline GGT Normal erhöht	1 1.76(1.26-2.67)	0.0073	1 1.77(1.05-2.99)	0.032
Lebermetastasen Nein Ja	1 1.50(1.00-2.24)	0.049	1 1.89 (1.09-3.30)	0.024
LDH Normal Erhöht	1 2.20 (1.51-3.20)	<0.0001	1 1.60 (0.94-2.70)	0.083

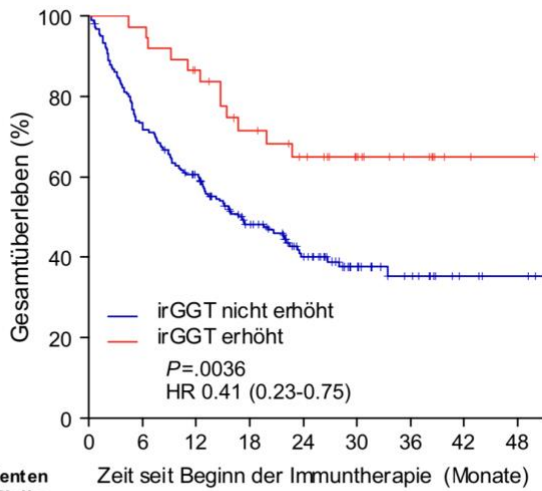
No. metastasierte Stellen				
1	1		1	
2-4	1.26 (0.66-2.43)	0.48	1.32 (0.58-3.00)	0.51
5 oder mehr	2.54 (1.19-5.40)	0.016	2.48 (1.01-6.10)	0.048
Bisherige Therapien				
0	1		1	
1-2	1.24 (0.77-2.01)	0.38	2.12 (1.18-3.80)	0.012
3 oder mehr	1.87 (1.06-3.30)	0.030	2.48 (1.11-5.50)	0.026
CI confidence interval, GGT, gamma-glutamyl transferase; HR, hazard ratio; LDH Laktatdehydrogenase; n, Anzahl der Patienten; Drei der PD-1-Patienten und vier der Ipi+Nivo- Patienten wurden in dieser Analyse nicht eingeschlossen, aufgrund von fehlenden Informationen von einem oder mehrerer Analysefaktoren.				

3.3 Immunvermittelte GGT-Erhöhung

Solche irGGT-Ereignisse wurden bei 17% der Patienten in der PD-1-Gruppe (37 von 218) und bei 38,5% in der Ipi+Nivo-Gruppe (57 von 148) beobachtet. Die Verlaufsanalyse des OS bei Auftreten einer irGGT-Erhöhung zeigte im Gegensatz zum reduzierten Gesamtüberleben bei Patienten mit erhöhter Baseline-GGT ein verlängertes Gesamtüberleben. Das Auftreten einer irGGT-Erhöhung war mit einer signifikant verbesserten Überlebensrate assoziiert. Für die PD-1-Gruppe ergab sich eine HR von 0,41 (95% CI: 0,23-0,75; p = 0,0036), in der Ipi+Nivo-Gruppe ein HR von 0,33 (95% CI: 0,18-0,60; p = 0,00025). Diese Beobachtung konnte durch eine Landmark-Analyse drei Monate nach Therapiebeginn sowie durch eine zeitabhängige Cox-Regression gestützt werden. Letztere ergaben eine HR von 0,37 (95% CI: 0,20-0,69; p = 0,00016) für die PD-1-Gruppe und eine HR von 0,33 (95% CI: 0,18-0,62; p = 0,00050) für die Kombinationstherapie (siehe Tabelle 8). Somit scheint das Auftreten einer irGGT-Erhöhung ein möglicher Surrogatmarker für eine immunologisch aktive und potenziell effektive Therapieantwort zu sein.

Abb.: 3.1

PD-1 Gruppe

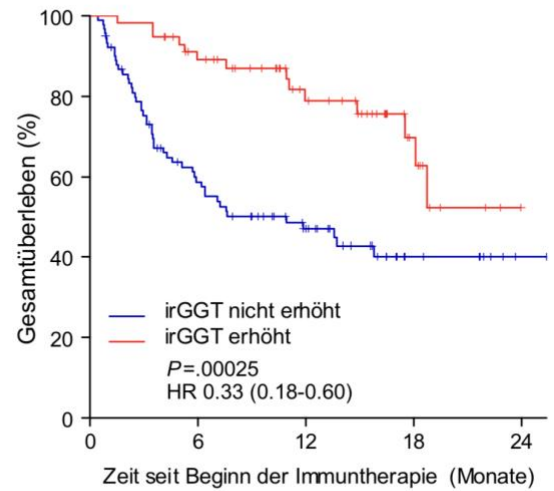


Anzahl der Patienten
im Risiko

irGGT nicht erhöht	181	131	104	71	44	24	13	5	3
irGGT erhöht	37	36	30	23	18	12	7	2	1

Abb.: 3.2

Ipi+Nivo Gruppe

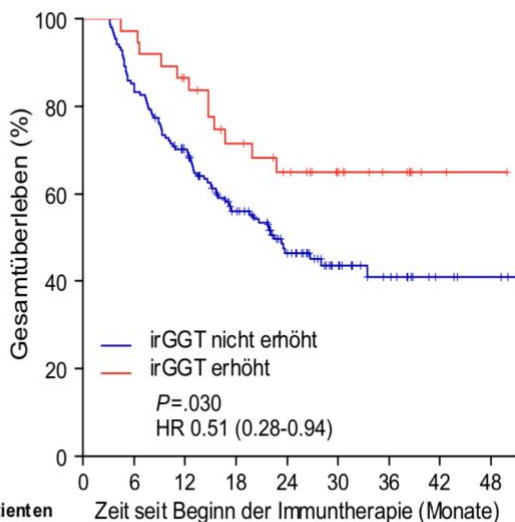


irGGT nicht erhöht	91	48	28	8	1
irGGT erhöht	57	46	28	10	0

Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von immunvermittelter GGT-Erhöhung(irGGT), Abb.: 3.1: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit vs. ohne irGGT in der PD-1-Gruppe, Abb. 3.2: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit vs. ohne ir GGT-Erhöhung in der Ipi+Nivo-Gruppe

Abb.: 4.1

PD-1 Gruppe 3-Monats Landmark-Analyse

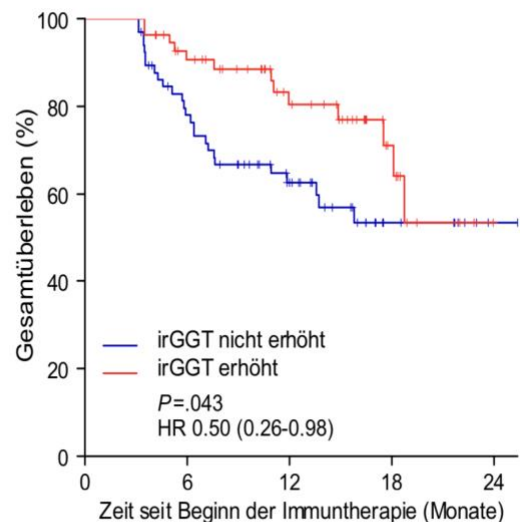


Anzahl der Patienten
im Risiko

irGGT nicht erhöht	155	131	104	71	44	24	13	5	3
irGGT erhöht	37	36	30	23	18	12	7	2	1

Abb.: 4.2

Ipi+Nivo Gruppe 3-Monats Landmark-Analyse



irGGT nicht erhöht	66	48	28	8	1
irGGT erhöht	56	46	28	10	0

Abbildung 4: 3-Monats-Landmark-Analyse zum Ausschluss von Bias durch frühere Mortalität für Abb.: 4.1. PD-1-Gruppe und Abb.: 4.2 Ipi+Nivo-Gruppe

Tabelle 8: Multivariate Cox-Regressionsanalyse von immunvermittelter GGT-Erhöhung (irGGT) im Hinblick auf das Gesamtüberleben

Variable	PD-1-Gruppe (n = 217) HR (95%CI)	p-Wert	Ipi+Nivo-Gruppe (n = 146) HR (95% CI)	p-Wert
irGGT Erhöhung				
Nein	1		1	
Ja	0.37 (0.20-0.69)	0.00016	0.33 (0.18-0.62)	0.00050
Lebermetastasen				
Nein	1		1	
Ja	1.74 (1.17-2.57)	0.0057	2.25 (1.28-3.94)	0.0047
LDH				
Normal	1		1	
Erhöht	2.40 (1.64-3.50)	< 0.0001	1.48 (0.87-2.51)	0.15
No. metastasierte Stellen				
0	1		1	
2-4	1.08 (0.57-2.07)	0.81	1.74 (0.76-4.01)	0.19
5 oder mehr	1.80 (0.85-3.83)	0.12	2.93 (1,19-7.18)	0.019
Bisherige Therapien				
0	1		1	
1-2	1.40 (0.87-2.26)	0.17	1.83 (1.03-3.25)	0.040
3 oder mehr	1.78 (1.00-3.15)	0.049	2.13 (0.95-4.77)	0.066

CI, confidence interval; GGT, gamma-glutamyl transferase; HR, Hazard Ratio; irGGT Erhöhung, immun-related gamma-glutamyl transferase Erhöhung; LDH, Laktatdehydrogenase; n, Patientenanzahl.
Drei Patienten der PD-1-Gruppe und Vier der Ipi+Nivo-Gruppe wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen, da eine oder mehrere Informationen gefehlt haben.

3.4 Graduierung von GGT-Erhöhung und deren prognostische Aussagekraft

Die therapiebedingten GGT-Erhöhlungen wurden gemäß CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) klassifiziert. In der PD-1-Gruppe waren die meisten irGGT-Ereignisse mild: 73% waren vom Schweregrad 1, während jeweils 13,5% den Graden 2 und 3 zugeordnet werden konnte. In der Ipi+Nivo-Gruppe war das Schweregradprofil etwas ausgeprägter mit 54% Grad 1, 26% Grad 2 und 19% Grad 3. In keiner der beiden Gruppen wurden GGT-Erhöhlungen vom Grad 4

beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass selbst immunvermittelte GGT-Erhöhungen in der Regel klinisch gut beherrschbar bleiben.

3.5 Immunassoziierte GGT-Erhöhungen: Prädiktive Relevanz und begleitende Veränderungen im Laborprofil

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer irGGT-Erhöhung und dem objektiven Therapieansprechen konnte in der PD-1-Gruppe nachgewiesen werden. Hier lag die Odds Ratio bei 3,57% (95% CI: 1,61-8,24; $p = 0,00072$), was auf eine mehr als dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens bei Patienten mit irGGT hinweist.

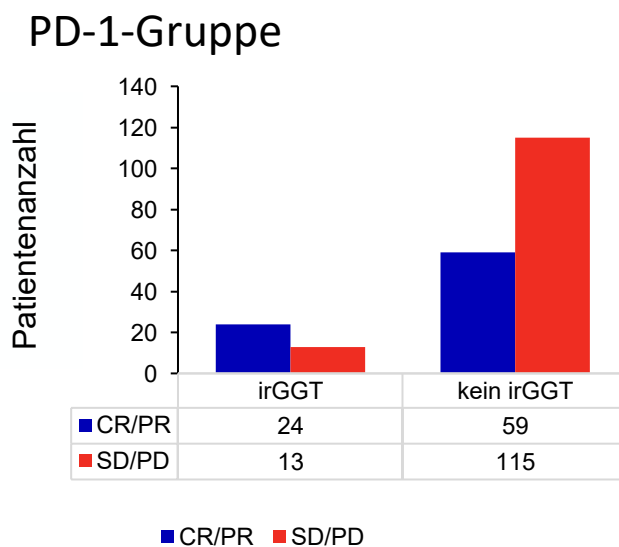


Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit für Therapieansprechen (CR/PR), (SD/PD) in Abhängigkeit von irGGT-Erhöhung für die PD-1-Gruppe

Auch in der Ipi+Nivo-Gruppe zeigte sich ein positiver Trend (OR = 1,74; 95% CI: 0,84-3,65), der jedoch statistisch nicht signifikant war. Der immunvermittelte GGT-Anstieg war nicht signifikant mit dem Therapieansprechen assoziiert.

Ipi+Nivo-Gruppe

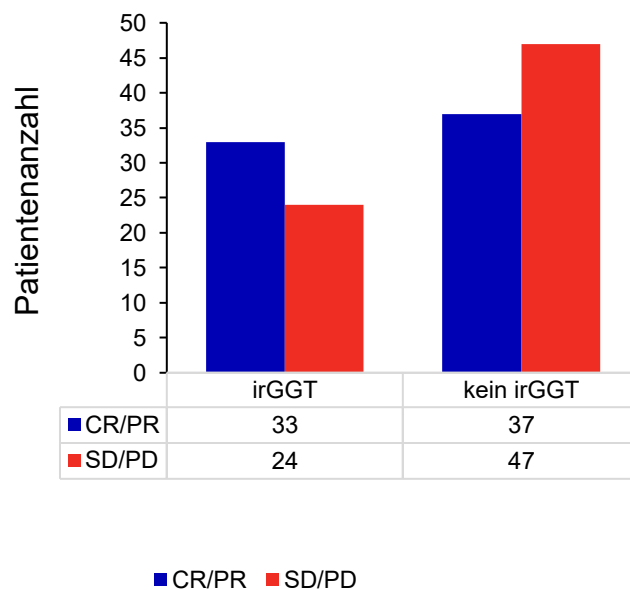


Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit für Therapie (CR/PR) in Abhängigkeit von irGGT-Erhöhung für die Ipi+Nivo-Gruppe

Bei der Fragestellung nach einem Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und dem Auftreten einer Autoimmunhepatitis zeigt sich, dass Patienten mit irGGT-Erhöhung signifikant häufiger eine Autoimmunhepatitis entwickelten. Die OR lag in der PD-1-Gruppe bei 5,73 (95% CI: 1,59-20,70; $p = 0,0033$), in der Ipi+Nivo-Gruppe bei 7,74 (95% CI: 2,53-28,72; $p < 0,0001$).

PD-1-Gruppe

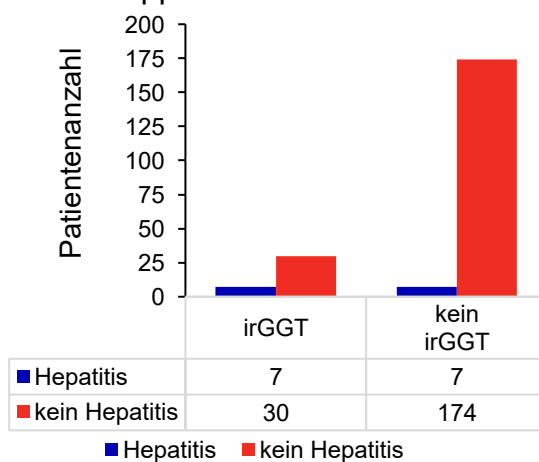


Abbildung7: Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und einer Autoimmunhepatitis für die PD-1-Gruppe

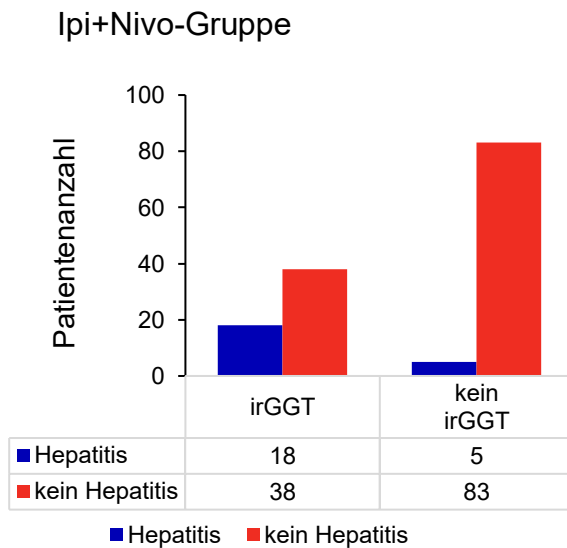


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und einer Autoimmunhepatitis für die Ipi+Nivo-Gruppe

Bemerkenswert war, dass der Großteil der betroffenen Patienten, nämlich 81% in der PD-1-Gruppe und 68% in der Ipi+Nivo-Gruppe- keine gleichzeitigen AST-/ALT-Erhöhung oder klinische Symptome einer Hepatitis zeigten. Dies spricht für eine subklinische, möglicherweise isolierte GGT-Erhöhung im Sinne einer cholestatischen Immunreaktion. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und dem Anstieg der alkalischen Phosphatase (ALP), einem weiteren Marker cholestatischer Leberbeteiligung analysiert. In beiden Kohorten ergab sich eine signifikante Korrelation: in der PD-1-Gruppe lag der OR bei 3,64 (95 CI: 1,65-8,12; p = 0,00060), in der Ipi+Nivo-Gruppe bei 2,08 (95% CI: 1,01-4,35; p = 0,041). Diese parallelen Veränderungen könnten auf eine Immunvermittelte Beeinträchtigung der Gallengänge (z.B. im Sinne einer Cholangitis) hindeuten, die primär GGT und ALP betrifft, jedoch Transaminasen und klinische Symptome weitgehend unbeeinflusst lässt.

PD-1-Gruppe

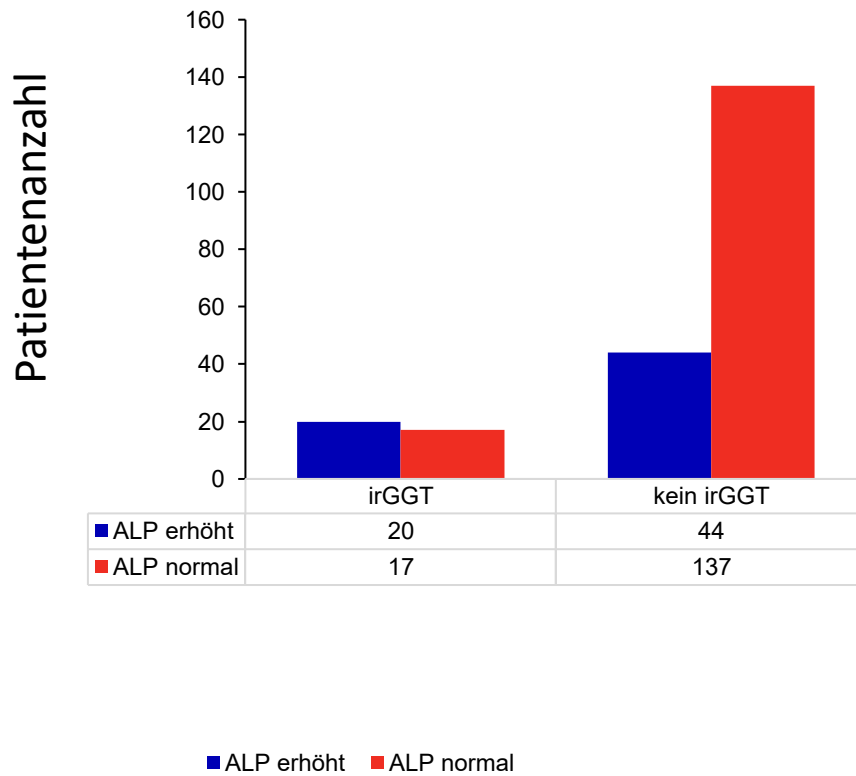


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöhung und Erhöhung der alkalischen Phosphatase (ALP) für die PD-1-Gruppe.

Ipi+Nivo-Gruppe

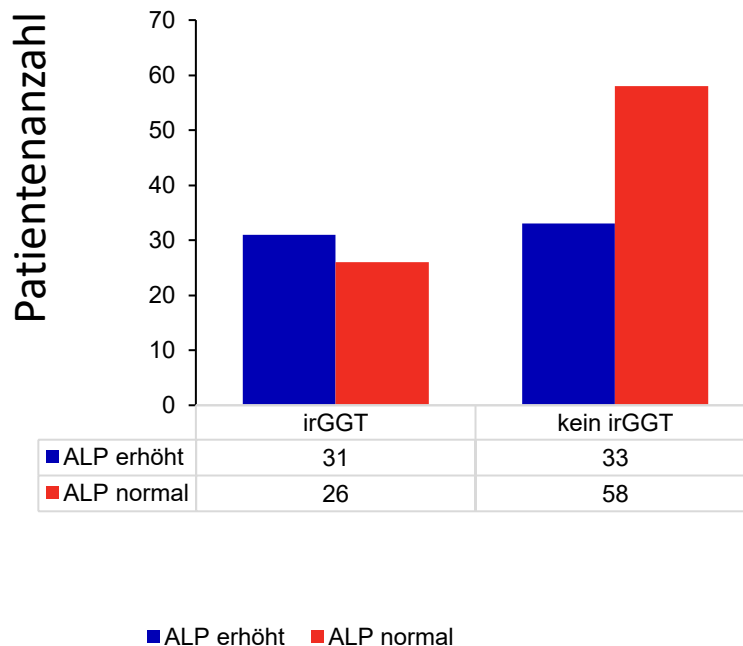


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen irGGT-Erhöpfung und erhöpfung der alkalischen Phosphatase (ALP) für die Ipi+Nivo-Gruppe.

3.6 GGT-Verläufe nach immunvermittelter GGT-Erhöpfung und Progressionsstatus

Zur weiteren Charakterisierung der GGT-Dynamik unter Checkpoint-Inhibitoren wurden Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM) für zehn aufeinanderfolgende Zeitpunkte (T1-T10) getrennt nach PD-1 vs. Ipi+Nivo und getrennt nach immunvermittelter GGT-Erhöpfung (irGGT) vs. ohne immunvermittelter GGT-Erhöpfung, sowie dem Auftreten einer Progression vs. dem Ausbleiben einer Progression berechnet und als Linienplots visualisiert. In der Ipi + Nivo-Gruppe zeigten Patienten mit immunvermittelter GGT-Erhöpfung (irGGT) bereits bis zum dritten Therapiezeitpunkt (T3) einen raschen Anstieg des mittleren GGT-Wertes auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes (~ 160 U/l), der sich im weiteren Verlauf bis über 200 U/l steigerte. Bei Patienten ohne GGT-Erhöpfung stieg der Mittelwert hingegen kontinuierlich bis zum sechsten Zeitpunkt an (bis knapp 200 U/l) und fällt rasch bis zum Zeitpunkt T8 auf 110 U/l ab. Unter Anti-PD-1-Monotherapie war ebenfalls ein kontinuierlicher GGT-Anstieg bis T3 in der Subgruppe mit irGGT zu beobachten (von ca. 60 U/l auf 120 U/l), der nach T3

jedoch stufenweise wieder absinkt, während sich die GGT-Werte bei Patienten ohne irGGT nur geringfügig veränderten und in einem Bereich von 70-40 U/l verbleiben. Die Fehlerbalken (SEM) waren in beiden irGGT-Gruppen deutlich ausgeprägter und spiegelten eine hohe interindividuelle Streuung wider. Im Vergleich dazu, starten die Baseline-Werte in der Ipi+Nivo Gruppe mit Progress höher und steigerten sich von daraus weiter. In der Ipi+Nivo Gruppe ohne Progress zeigte sich ein Anstieg der GGT im weiteren Verlauf (T5-T10). In der PD-1-Gruppe sanken die GGT-Werte bei Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression leicht von 75 U/l auf etwa 50 U/l, während sie bei stabiler Krankheitslage moderat abfällt (von etwa 50 (T1) auf 20 (T10) U/l). Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den GGT-Verläufen mit und ohne immunvermittelte GGT-Erhöhung deutlich ausgeprägter als die Differenzen zwischen Progressionsgruppen oder Therapiestrategien. Dies spricht dafür, dass der GGT-Anstieg eher eine Folge immunvermittelter Leberbeteiligung als eine unmittelbare Folge von Tumorprogression darstellt.

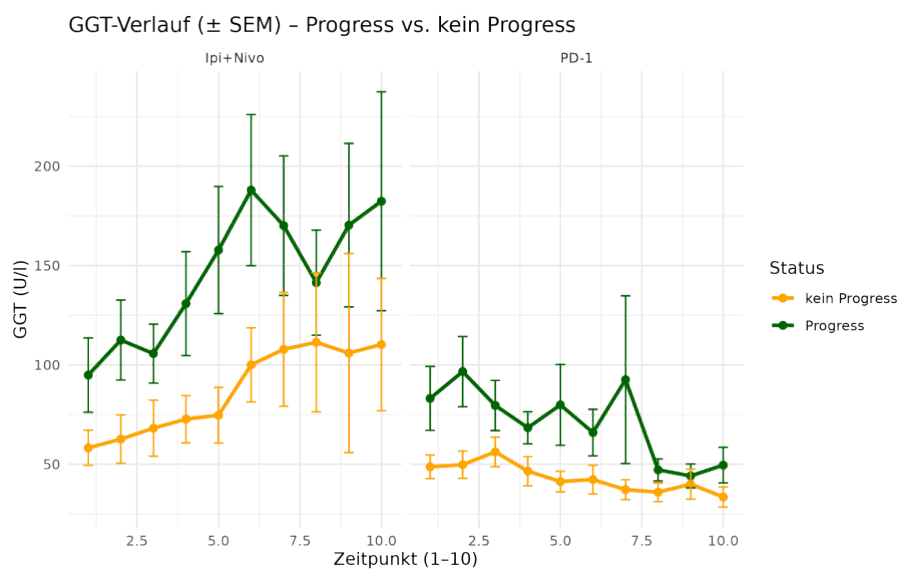


Abbildung 11: Linienplot des mittleren GGT-Wertes (Y-Achse, U/l) an den Zeitpunkten T1-T10 (X-Achse) mit Fehlerbalken = SEM;

Farben kodieren Progress vs. kein Progress, Facetten zeigen PD-1 (links) und Ipi + Nivo (rechts).

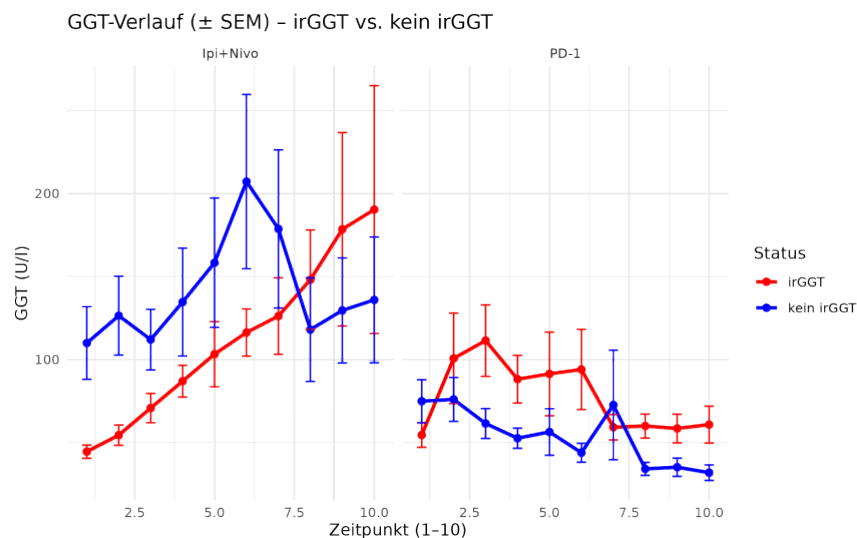


Abbildung 12: Linienplot des mittleren GGT-Werts (Y-Achse, U/l)

SEM; Farben kodieren irGGT vs. kein irGGT, Facetten zeigen PD-1 (links) und Ipi + Nivo (rechts)

3.7 Einfluss differentialblutbildbasierte Marker auf das Gesamtüberleben

Die univariablen Cox-Analysen zeigten, dass eine erhöhte Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio (NLR > 2,0) mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben assoziiert war (Hazard Ratio [HR] 1,57; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,22–2,01; $p = 0,0005$). Patienten mit niedriger Lymphozyten-zu-Monozyten-Ratio (LMR $\leq 3,2$) wiesen ebenfalls ein erhöhtes Sterberisiko auf (HR 1,26; 1,05–1,51; $p = 0,011$), während für die Gruppe mit LMR > 3,2 eine geringere Hazard Ratio beobachtet wurde (HR 0,79). Ein relativer Lymphozytenanteil (RLym1) von mehr als 24 % war mit einem verringerten Risiko verbunden (HR 0,65; 0,50–0,87; $p = 0,023$), wohingegen ein relativer Neutrophilenanteil (RNeu1) über 62 % das Risiko erhöhte (HR 1,42; 1,12–1,83; $p = 0,0150$). Für den relativen Eosinophilenanteil (REos1) > 2,1 % ergab sich eine günstige Assoziation (HR 0,92; 0,76–1,14; $p = 0,048$). Der relative Monozytenanteil (RMon1) zeigte hingegen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben (HR ≈ 1 ; $p = 0,964$). Die Kaplan-Meier-Kurven spiegelten diese Befunde wider: Patienten mit NLR > 2,0 erreichten ein medianes Gesamtüberleben

von 10,3 Monaten, während die Gruppe $\leq 2,0$, 15,1 Monate erreichte. Bei $LMR > 3,2$ lag das mediane OS bei 14,7 Monaten gegenüber 11,0 Monaten in der niedrigen LMR-Gruppe. Ein $RLym1 > 24\%$ war mit 15,4 Monaten medianem OS assoziiert (vs. 10,3 Monate), und $REos1 > 2,1\%$ ging mit 15,9 Monaten medianem OS einher (vs. 10,5 Monate). Für $RMon1$ ergaben sich in den Kaplan-Meier-Analysen keine signifikanten Überlebensunterschiede

Tabelle 9: hämatologische Marker (NLR, LMR, RNeu, RLym T1, Mon T1, REos T1): eine dichotomisierte Aufteilung des jeweils optimalen Cutt-off-Werts

Marker	Gruppe / Cut-off	n (%)	Todesfälle	Median-OS (Monate)	HR (95 % CI)	p-Wert
NLR	niedrig ($\leq 2,00$)	187 (51%)	72	15,10	0,64 (0,50-0,83)	0,0005
	hoch ($> 2,00$)	183 (49%)	109	10,30	1,563 (1,21 – 1,97)	0,0005
LMR	niedrig ($\leq 3,20$)	187 (51%)	108	11,00	1,263 (1,05 – 1,51)	0,011
	hoch ($> 3,20$)	183 (49%)	73	14,70	0,792 (0,66 – 0,95)	0,011
RNeu	niedrig ($\leq 62\%$)	187	74	14,90	0,703 (0,55 – 0,90)	0,015
	hoch ($> 62\%$)	183	107	10,30	1,423 (1,12 – 1,83)	0,015
RLym	niedrig ($\leq 24\%$)	187	110	10,30	1,534 (1,18 – 1,10)	0,026
	hoch ($> 24\%$)	183	71	15,40	0,652 (0,50 – 0,90)	0,026
Mon	niedrig ($\leq 7,50$)	187	87	12,40	1,002 (0,79 – 1,27)	0,964
	hoch ($> 7,50$)	183	94	12,50	0,998 (0,79 – 1,27)	0,964
REos	niedrig ($\leq 2,10$)	192	103	10,50	1,090 (0,88 – 1,35)	0,48

	hoch (> 2,10)	178	78	15,90	0,917 (0,76 – 1,14)	0,48
NLR: Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio, LMR: Lymphozyten zu Monozyten Ratio, RNeu T1: relative Neutrophile erste Entnahme, RLym T1: relative Lymphozyten erste Entnahmen, Mon T1: Monozyten erste Entnahme, REos T1: relative Eosinophile erste Entnahme, OS: Overall survival, HR: Hazard Ratio, T1: Zyklustag1						

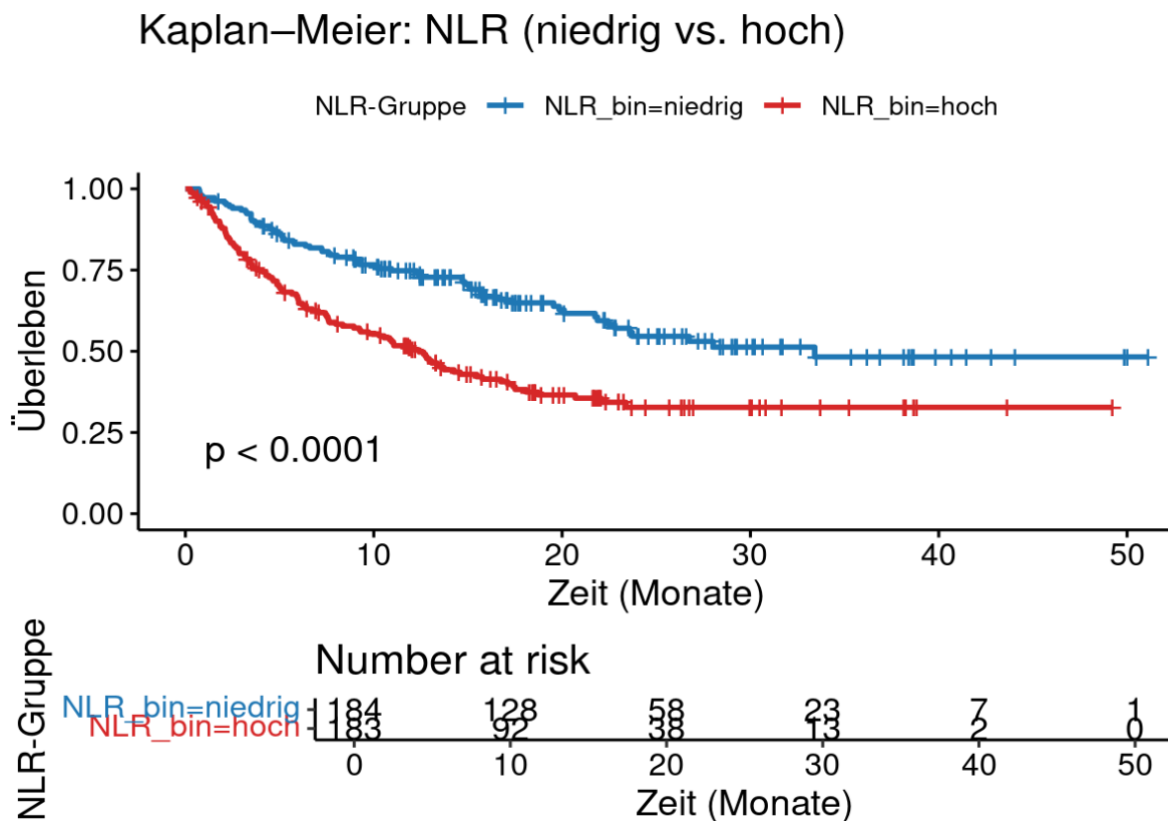


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens nach NLR

3.8 Frühe Veränderungen der Differentialblutwerte

Die nachfolgenden Linienplots zeigen den mittleren Verlauf sämtlicher absoluter und relativer Differentialblutwerte zwischen dem Therapiebeginn (T1) und dem Ende des ersten Zyklus (T2). Fehlerbalken stellen jeweils den Standardfehler des Mittelwertes

(SEM) dar. Die rote Kurve präsentiert die Ipi+Nivo-Kombination, die blaue Kurve die PD-1-Monotherapie.

Leukozyten:

Zwischen T 1 und T 2 stieg die mittlere Leukozytenzahl in der Ipi + Nivo-Gruppe von 7,5 G/L auf 9,3 G/L, während sie in der PD-1-Gruppe leicht von 7,7 G/L auf 7,3 G/L abfiel. Die SEM-Balken waren in beiden Armen schmal, allerdings etwas breiter unter der Kombinationstherapie.

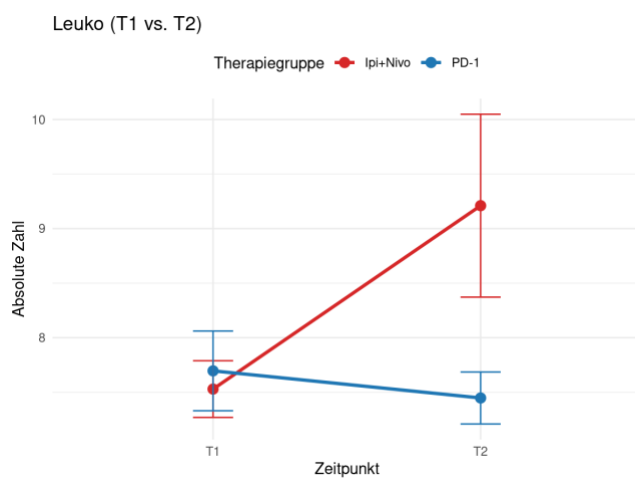


Abbildung 14 Linienplot der mittleren Leukozytenzahl (Y-Achse, G/L) an den Zeitpunkten T1 und T2 (X-Achse) mit Fehlerbalken = SEM (Standard Error of the Mean; blaue Linie = PD-1, rote Linie = Ipi+Nivo

Neutrophile:

Die absolute Neutrophilenzahl nahm unter Ipi + Nivo um $\approx 0,9$ G/L zu (5,1 \rightarrow 6,0 G/L), während sie unter PD-1 um $\approx 0,2$ G/L zurückging (5,3 \rightarrow 5,1 G/L).

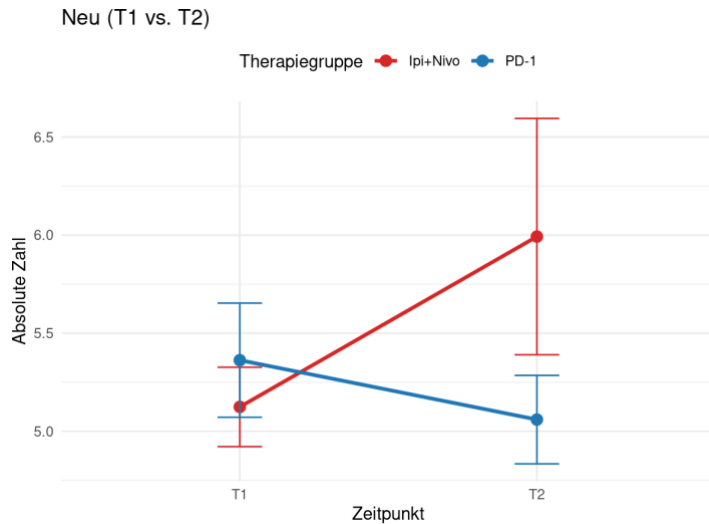


Abbildung 15: Linienplot der mittleren Neutrophilenzahl (Y-Achse G/L), Zeit T1 und T2 (X-Achse).

Relative Neutrophile:

Trotz absolutem Anstieg sank der relative Neutrophilenanteil in beiden Gruppen (PD-1: 67 → 66 %; Ipi + Nivo: 67 → 63 %), bedingt durch gleichzeitige Verschiebungen in anderen Zelllinien.

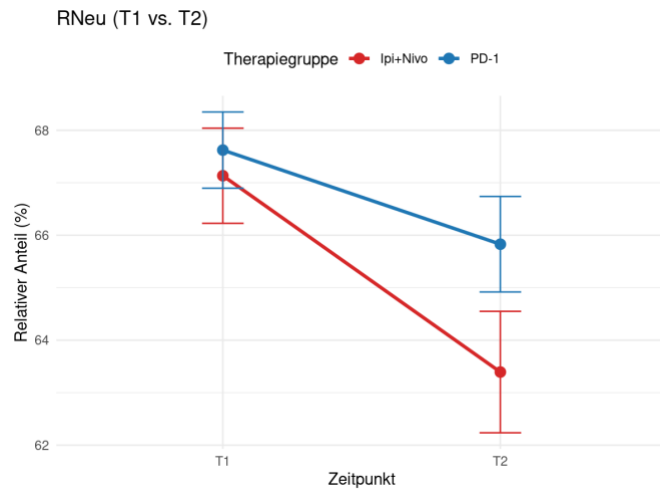


Abbildung 16: Linienplot der mittleren relativen Neutrophilenzahl (Y-Achse, %) an den Zeitpunkten T1 und T2 (X-Achse).

Lymphozyten:

Unter Kombinationstherapie stiegen die Lymphozyten von 1,50 G/L auf 1,78 G/L, während PD-1 eine leichte Abnahme von 1,45 G/L auf 1,40 G/L zeigte.

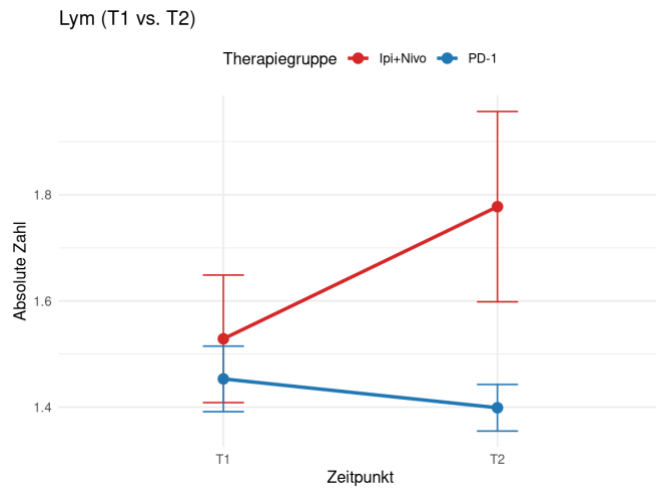


Abbildung 17: Linienplot der mittleren Lymphozytenzahl

Relative Lymphozyten

Die relativen Lymphozytenanteile blieben nahezu unverändert ($\approx 20\%$) und unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den Therapien.

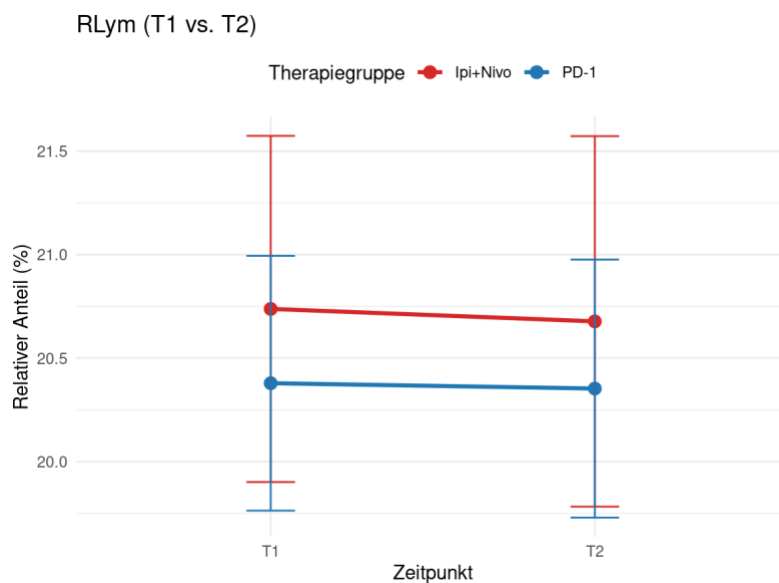


Abbildung 18: Linienplot der mittleren relativen Lymphozytenzahl (Y-Achse %), Zeitpunkt T1 und T2 (X-Achse).

Monozyten:

In der Ipi + Nivo-Gruppe stieg die Monozytenzahl von 0,64 G/L auf 0,84 G/L, wohingegen PD-1 eine minimale Abnahme auf 0,61 G/L zeigte.

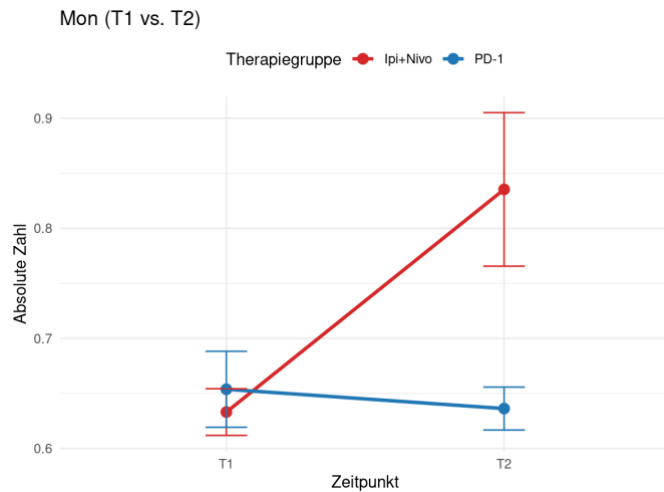


Abbildung 19: Linienplot der mittleren Monozytenzahl

Relative Monozyten:

Der relative Monozytenanteil nahm in beiden Therapiearmen zu; unter PD-1 um etwa 0,3 Prozentpunkte und unter Ipi + Nivo um knapp 0,9 Prozentpunkte.

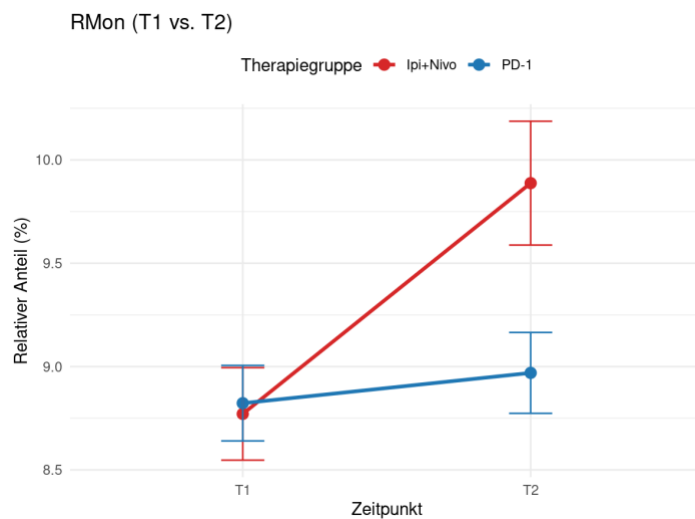


Abbildung 20: Linienplot der mittleren relativen Monozytenzahl (Y-Achse %).

Eosinophile:

Die absolute Eosinophilenzahl zeigte unter Kombinationstherapie einen ausgeprägten Anstieg von 0,17 G/L auf 0,40 G/L; unter PD-1 stieg sie moderat auf 0,21 G/L.

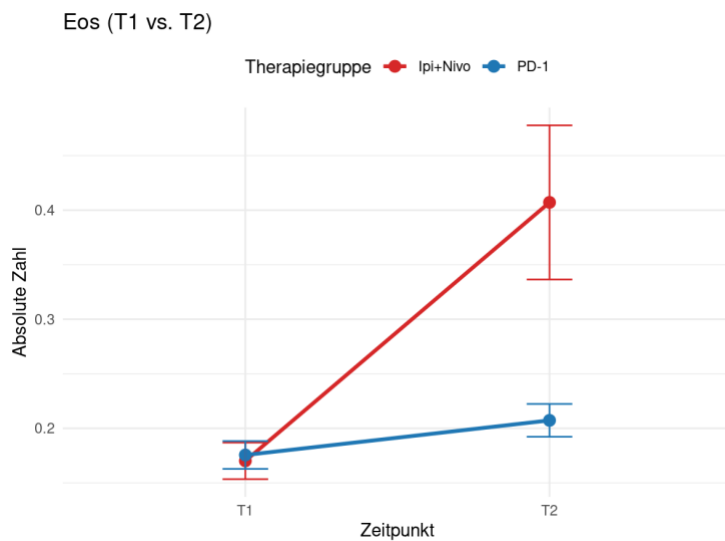


Abbildung 21: Linienplot der mittleren Eosinophilenzahl (Y-Achse G/L)

Relative Eosinophile:

Der relative Eosinophilenanteil verdoppelte sich unter Ipi + Nivo (2,4 → 4,3 %), während er unter PD-1 von 2,5 % auf 3,1 % anstieg.

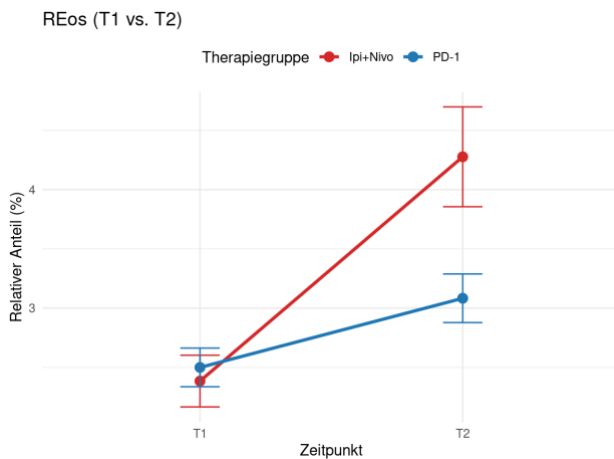


Abbildung 22: Linienplot der mittleren relativen Eosinophilenzahl (Y-Achse %).

Basophile:

Beide Therapien zeigten nur geringe absolute Basophilenzunahmen ($\pm 0,01$ G/L).

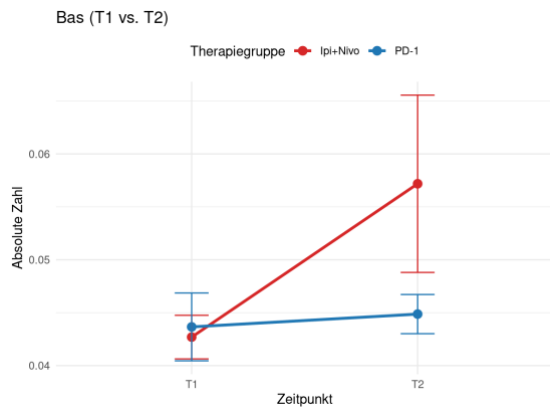


Abbildung 23: Linienplot der mittleren Basophilenzahl (Y-Achse G/L)

Relative Basophile:

Die relativen Basophilen Anteile stiegen minimal (< 0,1 %) und blieben klinisch unauffällig.

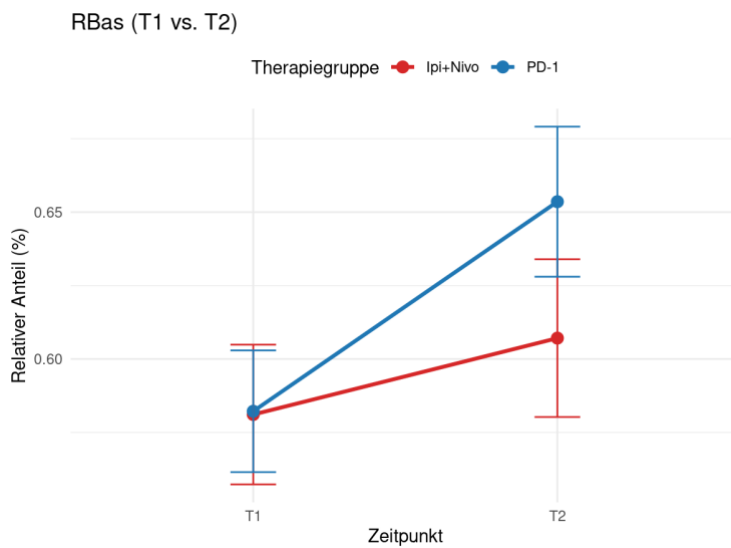


Abbildung 24: Linienplot der mittleren relativen Basophilenzahl (Y-Achse %)

4. Diskussion

4.1 Qualität der Daten

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie am Universitätsklinikum Tübingen. Der Beobachtungszeitraum liegt zwischen Oktober 2013 bis Mai 2019. Insgesamt wurden 366 Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIB-IV nach der 2009 AJCC Klassifizierung eingeschlossen. Davon erhielten 218 Patienten eine PD-1-Monotherapie (Pembrolizumab oder Nivolumab), 148 Patienten eine Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) definiert, gemessen vom Therapiebeginn bis zum Tod oder bis zur letzten Nachsorge. Für die statistische Analyse wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und eine 90-Tage-Landmark-Analyse durchgeführt, um einen Immortal-Time-Bias zu reduzieren. Zusätzlich kamen multivariable Cox-Proportional-Hazard-Modelle zum Einsatz, die für relevante Kovariablen wie Baseline-GGT, LDH, Vorliegen von Leber- oder Hirnmetastasen, die Anzahl der Metastasenlokalisationen sowie Zahl vorangegangener Therapien. Durch eine standardisierte Nachbeobachtung für jeden Patienten, liegen elektronische Krankenakten in einem Beobachtungszeitraum von mehr als 12 Monaten vor, was die Stärke des Datensatzes untermauert. Die Blutwerte sind im Laufe der Therapie lückenhaft, Gründe dafür sind teilweise externe Fortführung von Therapien oder keine ausreichenden Blutabnahmemengen bei der Anlage des venösen Zugangs für die Infusionen.

4.2 GGT als prognostischer Biomarker beim metastasierten Melanom

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung weisen darauf hin, dass Gamma-Glutamyltransferase im Blutserum einen leicht zugänglichen, prädiktiven Marker für den Krankheitsverlauf bei metastasierten Melanom unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren darstellt. Ein erhöhter GGT-Ausgangswert vor Therapiebeginn korrelierte signifikant mit einer ungünstigen Prognose. In der PD-1-Inhibitor-Monotherapie-Kohorte war das Sterberisiko der Patienten mit initial erhöhter GGT um ~57% höher als bei normaler GGT ($HR \approx 1,57; p < 0,05$) und unter Ipilimumab + Nivolumab-Kombinationstherapie erhöhte sich das Risiko fast um das Doppelte

(HR \approx 1,93;p<0,01). Diese multivariat bestätigten Daten zeigen, dass erhöhte Baseline-GGT-Werte ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben sind. IrGGT-Ereignisse traten bei 17% der Patienten in der PD-1-Gruppe (37 von 218) und bei 38,5% der Ipi+Nivo-Gruppe (57 von 148) ein. Dieser Unterschied könnte die ausgeprägte immunologische Aktivität der Kombinationstherapie widerspiegeln, die insgesamt mit einer stärkeren T-Zell-Aktivität und einer höheren Rate immunvermittelter Nebenwirkungen assoziiert ist. Außerdem wiesen Patienten mit erhöhten GGT zu Therapiebeginn deutlich häufiger hepatische Metastasen auf als mit normaler GGT. Dies untermauert die Annahme, dass ein hoher GGT-Spiegel im Melanom zumindest teilweise als indirekter Marker einer Tumorlast in der Leber dienen kann. Die dargelegten Befunde stehen im Einklang mit Berichten, wonach GGT im onkologischen Kontext als Hinweis auf Lebermetastasen diskutiert wird, beispielsweise beim Mammakarzinom oder Kolonkarzinom. Ferner liefern präklinische Modelle Unterstützung für die tumorbiologische Bedeutung der GGT beim Melanom, so sezernieren B16-Melanomzellen lösliche GGT-Isoformen, deren Spiegel mit fortschreitendem Tumorwachstum ansteigen. Eine Überexpression von GGT ermöglicht den Tumorzellen eine effiziente Nutzung des extrazellulären Glutathions und fördert dadurch ihr Wachstum und ihre Metastasierung (Obrador et al. 2023). Insgesamt deutet dies darauf hin, dass die GGT im Kontext des metastasierten Melanoms ein wichtiger prognostischer Biomarker ist, der sowohl die Tumorlast als auch das Überleben der Patienten widerspiegelt. Für die klinische Praxis könnte eine Bestimmung der GGT vor Therapiebeginn helfen, Hochrisikopatienten zu identifizieren. Zudem liefert der GGT-Wert im Verlauf der Therapie (siehe 4.3) wichtige Informationen über die Immunreaktivität der Behandlung. Die prognostische Relevanz erhöhter GGT-Werte ist nicht auf das Melanom beschränkt. So zeigte eine Studie mit 300 Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), dass ein hoher GGT-Serumspiegel zum Diagnosezeitpunkt signifikant mit kürzerem Überleben und progressions-freiem Überleben assoziiert war (Bozkaya und Yazıcı 2019). Patienten mit über der Norm liegender GGT hatten in dieser Kohorte eine mehr als doppelt so hohe Mortalitätsgefahr (HR \approx 2,27;p<0,001) und verkürzte mediane Gesamtüberlebenszeiten im Vergleich zu Patienten mit normaler GGT. Ähnliche Beobachtungen liegen für das Pankreaskarzinom vor. In einer Analyse von 320 Patienten mit metastasiertem Pankreasadenokarzinom war ein GGT-Wert >48U/L bei Diagnoseerstellung ein unabhängiger Prädiktor für schlechteres Gesamtüberleben

(HR \approx 1,53;95% KI: 1,19-1,97). Es zeigte sich dabei sogar eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen GGT-Höhe und Sterberisiko (Xiao et al. 2019). Eine Meta-Analyse verschiedener Tumorentitäten kommt zu dem Schluss, dass erhöhte GGT-Werte generell mit einem erhöhten Krebsrisiko und einer verschlechterten Prognose assoziiert sind (Bosco et al. 2015). Insgesamt untermauert die Datenlage, dass GGT in zahlreichen Tumorkontexten als negativer prognostischer Biomarker gelten kann. Dieser Umstand ist klinisch relevant, da GGT als Routine Laborwert verfügbar ist und somit in der onkologischen Praxis zur Risikostratifizierung beitragen könnte.

4.3 Entwicklung der Serum-GGT unter ICI-Therapie

Die getrennte Analyse der GGT-Verläufe nach immunvermitteltem Anstieg (irGGT) und Progressionsstatus zeigt deutlich unterschiedliche Muster unter Immuncheckpoint-Inhibition und erlaubt Rückschlüsse auf mögliche Zusammenhänge mit Therapieeffekten oder Nebenwirkungen. Ein kontinuierlicher und ausgeprägter GGT-Anstieg, insbesondere in der Ipi+Nivo-Gruppe mit irGGT, weist auf eine immunvermittelte Leberbeteiligung hin, wie sie in Form cholestatischer Hepatopathien oder Cholangitiden bekannt ist. In der retrospektiven Analyse von Späth et al. (2020) waren GGT-Erhöhungen $>3\times$ ULN bei 17 % der PD-1- und 38,5 % der Ipi+Nivo-behandelten Patienten beobachtet worden und zeigten eine signifikant bessere Prognose (HR 0,37 bzw. 0,33) (Späth et al. 2020). Auch in den Kohorten dieser Analyse war die GGT-Kurve bei irGGT-positiven Patienten steil ansteigend und übertraf jene der Vergleichsgruppe deutlich, insbesondere unter Ipi+Nivo. Demgegenüber blieb die GGT-Dynamik bei Patienten mit klinischer Progression insgesamt flacher. Zwar zeigte sich in der Ipi+Nivo-Gruppe ein früher Peak in der Progressionsgruppe, dieser wurde jedoch nicht kontinuierlich fortgesetzt, sondern fiel in den späteren Zeitpunkten wieder ab. Dieses Muster spricht gegen eine primäre Korrelation zwischen GGT-Anstieg und Tumorprogress. Vielmehr scheinen immunvermittelte Prozesse dominanter in der Steuerung der GGT-Verläufe zu sein. Diese Hypothese wird zusätzlich dadurch gestützt, dass nur ein Teil der Patienten mit Progress überhaupt Lebermetastasen aufwies. Eine Lebermetastasierung kann zu GGT-Erhöhungen führen, meist in Kombination mit erhöhten Transaminasen

(ALT/AST), und ansteigende Werte resultieren typischerweise aus direkter Tumorerinfiltration oder Leberstauung. Da in der vorliegenden Analyse jedoch keine systematische GGT-Erhöhung bei allen progressiven Patienten beobachtet wurde, dürfte die Lebermetastasierung allein nicht ausreichen, um das beobachtete Muster zu erklären. Vielmehr spricht der selektive Anstieg bei irGGT-positiven Fällen für eine immunassoziierte Genese der GGT-Erhöhung. Frühere Studien weisen ebenfalls darauf hin, dass GGT im Kontext immunvermittelter Leberschäden oftmals isoliert – ohne begleitenden AST- oder ALT-Anstieg – zunimmt und somit ein sensibler Marker für cholestatische irAEs sein kann (Gauci et al. 2018; Okamoto et al. 2024). Weitere internationale Daten, liefern Evidenz für eine immunvermittelte Genese solcher GGT-Erhönungen: In japanischen Studien wurden unter ICI-Therapie vermehrt Fälle von Lebertoxizität mit einem cholestatischen Muster beschrieben, typischerweise charakterisiert durch isolierte GGT- und ALP-Erhönungen bei normaler Transaminasenaktivität (Imoto et al., 2019) (Mizuno et al. 2020). Onoyama et al. (2020) zeigten in einer systematischen Analyse, dass sich unter PD-1-Inhibitoren sclerosing-cholangitis-ähnliche Veränderungen manifestieren können, die sowohl radiologisch als auch laborchemisch detektierbar sind (Onoyama et al. 2020). Diese Befunde wurden durch bildgebende und histopathologische Beobachtungen von Kawakami et al. (2017) gestützt, die eine periduktale Infiltration und Gallengangsveränderungen bei NSCLC-Patient:innen mit nivolumabassoziiertes Cholangitis nachwies (Kawakami et al. 2017). Die breiten Fehlerbalken (Abb.12) in den irGGT-Gruppen unterstreichen die interindividuelle Streuung und die zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftretenden Immunreaktionen. Sie spiegeln die klinisch sehr heterogene Ausprägung immunvermittelter Leberschäden wider, die von asymptomatischen Laborwertveränderungen bis zu manifesten Hepatitiden reichen. Unsere Beobachtungen unterstreichen den potenziellen klinischen Nutzen der GGT als Monitoring-Parameter. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob die Kombination aus GGT-Anstieg und weiteren Biomarkern wie Eosinophilie eine prädiktive Signatur für Therapieansprechen und Nebenwirkungsrisiko darstellen kann.

4.4 Immunvermittelte Cholangitis und cholestatische Hepatotoxizität unter ICI

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Leber unter Checkpoint-Inhibitoren manifestieren sich in unterschiedlichen Schädigungsmustern. Während CTLA-4-Inhibitoren klassischerweise häufiger hepatozelluläre Leberschäden verursachen, scheinen PD-1-Inhibitoren vermehrt cholestatische oder gemischtförmige Leberschädigungen zu induzieren (Martin et al. 2020). Dies deutet auf unterschiedliche pathogene Mechanismen hin. Eine japanische Studie zu ICPI-assoziierten Leberschäden dokumentiert erhöhte ALP- und GGT- Werte, während die Transaminasen nur geringfügig anstiegen. Histologisch fanden sich Veränderungen, die einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ähnelten, im Sinne einer immunvermittelten Cholangitis (Imoto et al. 2019). Die dargelegten Daten unterstützen dieses Bild. Bei einem erheblichen Anteil der Melanompatienten traten unter ICI-Therapie isolierte GGT-Erhöhungen auf, ohne parallel ausgeprägte ALT-/AST-Anstiege oder klinische Hepatitis-Symptome. In >80% der Fälle mit immunvermittelter GGT-Erhöhung blieben die Transaminasen im Referenzbereich. Häufig fand sich gleichzeitig ein Anstieg der alkalischen Phosphatase (ALP), einem weiteren cholestase-spezifischen Marker. Diese parallelen Veränderungen (isolierte GGT ± ALP-Erhöhung) lassen auf eine subklinische immunvermittelte Schädigung der Gallenwege schließen, also eine Form von cholestatischer Hepatotoxizität, die weitgehend asymptomatisch und ohne starke Transaminasenerhöhung verläuft (De Martin E. et al. 2020). Interessanterweise überstiegen in der vorliegenden PD-1-Gruppe die Inzidenz solcher GGT-Erhöhungen (Grad 1-2) mit 17% deutlich diejenigen von klassischen Transaminasenerhöhungen (6,4%). Unter Ipi+Nivo waren GGT-Anstiege sogar bei 38,5% der Patienten nachweisbar gegenüber 16,4% mit Transaminasenerhöhungen. Diese Diskrepanz ist bemerkenswert und legt nahe, dass cholestatische irAEs in der Vergangenheit unterschätzt wurden. In klinischen Zulassungsstudien wurde GGT häufig nicht routinemäßig bestimmt, sodass entsprechende Ereignisse kaum erfasst wurden (Hodi et al. 2010; Hussaini et al. 2021). In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten wird angenommen, dass cholestatische irAEs unter ICI-Therapie bislang häufig unzureichend erkannt wurde (Das und Johnson 2019; Ghisoni et al. 2021). Beispielsweise meldete die CheckMat-069-Studie (Ipilimumab + Nivolumab) GGT-Erhöhungen nur bei 1,1% der Patienten

und in einer gepoolten Analyse zu Nivolumab lag die Rate sogar unter 0,5% (Hussaini et al. 2021). Eine Metaanalyse ergab für Nivolumab eine GGT-Erhöhrungsrate von ~1% und für die Kombinationstherapie von ~5%, Werte, die unsere Real-World-Daten um ein Vielfaches übersteigen. Daraus folgt eine wichtige klinische Implikation. Um immunvermittelte Leberschäden zuverlässig zu erkennen, genügt es nicht, allein ALT und AST zu überwachen. Vielmehr sollte im Rahmen des Therapiemonitorings routinemäßig auch die GGT und ALP kontrolliert werden. Nur so lassen sich cholestatische Verläufe einer immunvermittelten Cholangitis frühzeitig detektieren, bevor möglicherweise klinische Symptome auftreten. Die Erkenntnis, dass PD-1-Inhibitoren tendenziell ein cholestatisches Muster hervorrufen, kann helfen, bei isolierten GGT-/ALP-Erhöhungen unter Anti-PD-1-Therapie gezielt nach einer Immuncholangitis zu fahnden und frühzeitig therapeutische Gegenmaßnahmen (z.B. Kortikosteroide) einzuleiten. Wichtig ist zudem anzumerken, dass manche Leber-irAEs auch verzögert auftreten können. Ghisoni et al. berichten, dass späte oder persistierende Nebenwirkungen bis weit nach Therapieende bestehen bleiben können. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer langfristigen Überwachung cholestase-assoziiertes Laborparameter. In der vorliegenden Kohorte blieben die meisten GGT-Erhöhungen milde (CTCAE-Grad 1-2: ~73% unter Monotherapie, ~80% unter Kombinationstherapie) und klinisch gut beherrschbar. Dennoch erfordert jede anhaltende cholestatische Abweichung unter ICI ein wachsames Monitoring, da auch asymptomatische Verläufe prognostisch relevant sein können.

4.5 Frühe hämatologische Marker als prognostische Biomarker

Die Analyse bestätigt, dass die Ausgangswerte (Baseline) des Differentialblutbild, eine deutliche prognostische Aussagekraft im Kontext der Immuncheckpoint-Inhibitoren besitzen. Die erhobenen Daten stützen und erweitern dabei die Ergebnisse mehrerer publizierter Studien. Der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) hat sich in zahlreichen Arbeiten als negativer prognostischer Marker etabliert. Auch in den vorliegenden Daten war ein erhöhter NLR signifikant mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert (HR 1,57; $p = 0,0005$), was mit den Ergebnissen von Ferrucci et al. übereinstimmt (Ferrucci et al. 2015). Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass ein durch systemische Inflammation dominiertes Immunsystem, in

Form einer Neutrophilie und gleichzeitiger relativer Lymphopenie, mit einer ineffektiveren antitumoralen Immunantwort verbunden ist. Lymphopenie gilt zudem als Zeichen einer verminderten zellulären Immunabwehr, die für die Wirkung von Immuncheckpoint-Inhibitoren essenziell ist. Analog zeigte eine hohe Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) in dieser Analyse eine prognostisch günstige Assoziation (HR 0,79; $p = 0,011$). Die prognostische Relevanz der LMR wurde bereits in mehreren Metaanalysen bestätigt. So zeigte eine Analyse von Nishijima et al. (2015), die 26 Studien mit über 12.000 Patienten einschloss, dass ein hoher LMR signifikant mit einem verbesserten Gesamtüberleben (HR 0,59; 95%KI: 0,52-0,67) sowie krankheitsfreiem Überleben assoziiert ist (Nishijima et al. 2015). Eine weitere Metaanalyse von Zhang et al. (2021), die sich auf Patienten mit epithelialen Tumoren konzentrierte, belegt ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen einem hohen LMR und einem günstigeren klinischen Verlauf (HR für OS 0,58; 95%-KI: 0,52-0,67). (Zhang et al. 2021). Der Zusammenhang könnte durch die immunsuppressiven Eigenschaften von Monozyten, insbesondere mMDSCs, erklärt werden, die eine T-Zell-Aktivierung inhibieren und so die Wirksamkeit der Immuntherapie reduzieren. Ein besonders bemerkenswerter Befund dieser Arbeit, ist die prognostisch günstige Rolle der eosinophilen Granulozyten. Patienten mit einem relativen Eosinophilenanteil über 2,1% hatten ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (Median 15,9 vs. 10,5 Monate; HR 0,92; $p = 0,048$). Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl ein erhöhter Baseline-Eosinophilenwert als auch ein früher Anstieg der eosinophilen Granulozyten nach Therapiebeginn mit besseren Therapieerfolgen und Teils auch mit dem Auftreten von irAEs assoziiert ist (Giommoni et al. 2021). In einer italienischen Studie mit verschiedenen Tumorentitäten wiesen Patienten mit einem hohen absoluten Eosinophilenanteil (AEC $> \sim 135/\mu\text{L}$) vor Therapiebeginn signifikant häufiger ICI-Toxizitäten auf und erreichten bessere Ansprechraten als Patienten mit niedrigen Eosinophilen (Giommoni et al. 2021). Zudem passend, sind die Beobachtungen von Chu et al., deren Studie zeigte, dass eine hohe basale absolute Eosinophilenzahl mit einem erhöhten Risiko für ICI-assoziierte Pneumonitis und gleichzeitig mit besseren klinischen Ergebnissen bei NSCLC-Patienten assoziiert ist (Chu et al. 2020). Eosinophile scheinen dabei eine doppelte Funktion einzunehmen, zum einen als Effektorzellen der Tumorabwehr und auch als Verstärker immunvermittelter Nebenwirkungen. Außerdem zeigte dies eine Untersuchung von Gebhardt et al. (2015), in der Patienten mit metastasiertem Melanom unter Ipilimumab eine signifikant

verlängerte Überlebenszeit aufwiesen, wenn sie erhöhte Eosinophilenzahlen zeigten (Gebhardt et al. 2015). Bereits während der ICI-Therapie können charakteristische Veränderungen in den Leukozytensubpopulationen auftreten, die prognostische Bedeutung haben. So wurde beobachtet, dass Patienten, die unter Therapie irAEs entwickeln, häufig schon vor oder kurz nach Therapiebeginn auffällige Blutbildkonstellationen zeigen. Eine erhöhte Gesamtleukozytenzahl sowie Neutrophilie und relative Lymphopenie wurden als mögliche Prädiktoren für das Auftreten von irAEs diskutiert (Obrador et al. 2011). Die Daten dieser Dissertation bestätigen teilweise diese Zusammenhänge. Patienten mit späterem Auftreten von Kolitis oder Hepatitis unter ICI hatten bereits zum Start der Therapie signifikant höhere Leukozyten- und neutrophile Granulozytenzahlen sowie niedrige relative Lymphozytenanteile im Blutbild verglichen mit Patienten ohne derartige irAEs (Wölffer et al. 2022). Insbesondere ging eine Neutrophilie zur Baseline mit einem erhöhten Risiko für ICI-induzierte Kolitis oder Pankreatitis einher, während eine erniedrigte Lymphozyten-Prozentsatz prädiktiv für Pankreatitis Entwicklung war (Wölffer et al. 2022). Für den relativen Monozytenanteil (RMon1) hingegen konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben beobachtet werden (HR 1,00; $p = 0,964$). Diese Diskrepanz zur Literatur könnte methodisch durch den frühen Zeitpunkt der Blutabnahme erklärbar sein, bei dem sich Monozyten-subtypische Differenzierungen (z. B. hin zu mMDSCs) noch nicht manifestiert haben. Literaturdaten legen nahe, dass erhöhte Monozytenzahlen vor Therapiebeginn mit einer höheren irAE-Rate, insbesondere Kolitis, assoziiert sein können (Matsuoka et al. 2020). Diese Befunde deuten darauf hin, dass ein bereits immunologisch vorausaktiviertes oder entzündliches Milieu, die Wahrscheinlichkeit von Autoimmunphänomenen unter ICIs erhöht. Obwohl die absolute und relative Basophilenwerte in beiden Linienplots nur im Hundertstel-G/L- bzw. Unter-1-Prozent-Bereich liegen, ist selbst ein scheinbar geringer Anstieg klinisch nicht zu unterschätzen. Ein Zuwachs von 0,01 G/L bedeutet bereits eine relative Steigerung von rund 20 % gegenüber dem Ausgangswert von 0,045 G/L und +0,1 Prozentpunkte im relativen Anteil können nahezu eine Verdopplung entsprechen. Untersuchungen zeigen, dass Basophile funktionell an Immunreaktionen im Tumorkontext beteiligt sein können und sowohl antitumoral als auch proinflammatorische Eigenschaften besitzen (Bax et al. 2020). In einer immunologisch orientierten Tumorkohorte war ein erhöhter Anteil aktivierbarer Basophiler mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben assoziiert. Vor diesem

Hintergrund sollten die in dieser Analyse beobachteten leichten Basophilenzuwächse, insbesondere unter Ipi+Nivo, trotz ihres niedrigen Ausgangsniveaus nicht als biologisch unbedeutend abgetan, sondern in künftigen immunonkologischen Studien systemisch berücksichtigt werden.

4.6 Genetische Prädispositionen für immunvermittelte Nebenwirkungen

Die Anfälligkeit eines Patienten für immunvermittelte Nebenwirkungen unter Checkpoint-Therapie wird nicht nur durch klinische Faktoren, sondern möglicherweise auch durch genetische Varianten bestimmt. Jüngste Studien haben begonnen, Immungenetik und Pharmakogenetik im Kontext von irAEs zu untersuchen. So identifizierte eine aktuelle Analyse des Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) mehrere Genvarianten, die bei Patienten mit schwerer ICI-induzierter Hepatitis signifikant häufiger waren als in Kontrollgruppen. Insbesondere wurden Polymorphismen in den Genen EDIL3 und SAMD5A (betreffend die T-Zell-Regulation) sowie in GABRP, SMAD3 und SLCO1B1 nachgewiesen, die mit einem $\sim 2,1-2,4$; $p < 0,01$) (Fontana et al. 2024). Bemerkenswert ist hierbei SLCO1B1, welches für den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 kodiert. Varianten dieses Gens beeinflussen die Medikamentenaufnahme in die Leber und sind bereits von klassischen arzneimittelinduzierten Leberschäden (wie Statin-Myopathie) bekannt. Die Assoziation von SLCO1B1-Polymorphismen mit immunvermittelter Hepatotoxizität könnte darauf hindeuten, dass Unterschiede in der pharmakokinetischen Verarbeitung von Metaboliten unter ICI das Risiko für Leberschäden modulieren (Fontana et al. 2024). Neben Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) wurden auch Kopienzahlvariationen (CNVs) in bestimmten Genen als relevant vorgeschlagen. In einer genomweiten Assoziationsstudie an Melanompatienten traten Duplikationen im CD274-Gen (codiert für PD-L1) sowie CNVs im SLCO1B1-Gen signifikant gehäuft bei Patienten mit ICI-induzierter Hepatitis auf. PD-L1-Genvarianten sind besonders interessant, da PD-L1 eine zentrale Rolle sowohl als Tumor-Immunescape-Faktor als auch potenziell in der Selbsttoleranz spielt. Tatsächlich sind bestimmte CD274-Polymorphismen bereits mit Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes,

ankylosierender Spondylitis oder Morbus Basedow in Verbindung gebracht worden (Fontana et al. 2024). Auch Varianten in immunregulatorischen Genen wie CTLA4, PDCD1(PD-1) oder HLA-Allelen wurden als mögliche Risikofaktoren untersucht. Bisher konnten jedoch typische Autoimmun-HLA-Allele (etwas HLA-DRB*03, bekannt aus der Autoimmunhepatitis) in ICI-Hepatitis-Patienten nicht als überrepräsentiert nachgewiesen werden. Interessanter erscheinen unspezifischere Merkmale wie die Homozygotie im HLA-Locus. Eine Analyse von Melanompatienten zeigte, dass Patienten mit homozygoten HLA-A-Allelen ein signifikant höheres Risiko für irAEs aufwiesen. Dies könnte mit einer eingeschränkten Diversität der Antigenpräsentation zusammenhängen, wie sie auch aus anderen Autoimmunzusammenhängen bekannt ist (Haslam et al. 2019). Insgesamt steht die Forschung zu genetischen Prädispositionen noch am Anfang. Dennoch lassen die bisherigen Befunde vermuten, dass sowohl Immunregulations-Gene als auch pharmakogenetische Faktoren einen Einfluss auf Auftreten und Organspezifität von irAEs haben. Perspektivisch könnten genetische Risikoprofile genutzt werden, um Hochrisiko-Patienten für bestimmte schwere irAEs bereits vor Therapiebeginn zu identifizieren und das Monitoring oder Prophylaxen entsprechend anzupassen.

4.7 Mechanistische Aspekte der GGT, Glutathion-Stoffwechsel und oxidativem Stress

Die GGT spielt eine Schlüsselrolle im Glutathion-(GSH)-Metabolismus und hat dadurch weitreichende Auswirkungen auf Zellstoffwechsel und Redox-Homöostase. GGT ist ein membranständiges Enzym, das extrazelluläres GSH in seine Bausteine spaltet, indem es die Gamma-Glutamyl-Bindung hydrolysiert. Hierdurch entsteht u.a. Cysteinyl-Glycin und Gamma-Glutamyl-Aminosäuren, welche nach weiterer Verarbeitung wieder in die Zelle aufgenommen werden und als Vorläufer für die Neusynthese von Glutathion dienen (Obrador et al. 2011). Dieses Wiederaufnehmen von GSH-Bestandteilen ist insbesondere für Tumorzellen vorteilhaft, da es ihnen ermöglicht, auch unter limitierter Cystein-Verfügbarkeit ein hohes Niveau an intrazellulärem GSH aufrechtzuerhalten (Lu 2009). GSH fungiert als wichtigstes zelluläres Antioxidans und schützt vor oxidativen Schäden durch Neutralisation freier Radikale und Peroxide (Hayes et al. 2020). Eine Erhöhung der GGT-Aktivität kann insofern als adaptive Antwort auf einen gesteigerten oxidativen Stress betrachtet

werden. In pathologischen Situationen mit oxidativem Stress (z.B. chronische Entzündungen, Tumor) findet man häufig erhöhte GGT Spiegel als Gegenregulation (Pompella et al. 2007). Allerdings kippt jenseits eines bestimmten Punktes diese protektive Funktion in das Gegenteil. Eine übermäßige GGT-Expression kann das Gleichgewicht zwischen pro- und antioxidativen Prozessen stören und zu anhaltendem oxidativem Stress in Zellen beitragen (Corti et al. 2010). In Tumorzellen fördert chronischer oxidativer Stress die genomische Instabilität und treibt Malignitätsmerkmale wie Proliferation, Invasion und Metastasierung voran. Darüber hinaus begünstigt ein hoher GGT-Spiegel die Therapieresistenz gegenüber Chemotherapeutika, da das vermehrt gebildete Glutathion zur Entgiftung und zum Efflux von zytotoxischen Substanzen genutzt werden kann (Hanigan 2014). Im Kontext des Melanoms wurde nachgewiesen, dass GGT-Überexpression und eine durch Tumorzellen getriggerte interorganische GSH-Verschiebung, insbesondere aus der Leber, direkt das Tumorwachstum fördern. Die Leber fungiert dabei als GSH-Reservoir und versorgt, stimuliert durch Tumor-sezerniertes IL-6, den Tumor mit Cystein/GSH, was die metastatische Kapazität von Melanomzellen steigern kann (Lu 2013). Diese mechanistischen Einsichten erklären, warum GGT gleichzeitig ein Marker und Mitverursacher tumoraggressiver Eigenschaften sein kann. So wurde GGT in verschiedenen Tumorarten, darunter Nierenzell-, Ovarial-, Endometrium- und Ösophaguskarzinome, als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert (Takemura et al. 2021). Zukünftige Forschungen fokussieren darauf, GGT-assoziierte Signalwege und mögliche therapeutische Angriffspunkte zu identifizieren, um tumorprotektive Effekte der GGT zu durchbrechen.

4.8 Klinische Implikation und Monitoring-Empfehlung

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zu frühen Laborveränderungen, immunvermittelten Nebenwirkungen und deren prognostische Relevanz unter ICIs lassen sich in mehrere klinische Empfehlungen übersetzen. Zum einen sollte die GGT als routinemäßiger Bestandteil des labormedizinischen Monitorings bei Patienten unter ICI-Therapie etabliert werden. In den beiden Kohorten zeigte sich insbesondere unter der Ipi+Nivo Therapie eine auffallend hohe Inzidenz isolierter GGT-Erhöhungen (38,5%), die in der Mehrzahl der Fälle mild (CTCAE Grad 1-2) und klinisch

asymptomatisch verliefen. Gleichzeitige Transaminaseerhöhungen lagen meist nicht vor, was auf ein cholestatisches Schädigungsmuster hindeutet. Derartige Konstellationen werden in klinischen Studien häufig übersehen, da GGT dort nicht standardmäßig erhoben wird. In der Praxis empfiehlt es sich daher eine regelmäßige Kontrolle von GGT und ALP, idealerweise alle 2-3 Wochen während der ersten 12 Behandlungswochen, dem Zeitraum mit der höchsten Inzidenz lebertoxischer irAEs (De Martin E. et al. 2020). Außerdem sollte der Baseline-GGT-Wert bei der initialen Risikostratifizierung berücksichtigt werden. Diese Analyse zeigt, dass ein erhöhter prätherapeutischer GGT-Wert mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist, unabhängig vom ICI-Regime. Dies könnte auf eine erhöhte Tumorlast, aber auch auf systemischen oxidativen Stress oder eine immunologische Vorausaktivierung hinweisen. Klinisch könnten Patienten mit deutlich erhöhter GGT ($>2\text{-}3\times$ ULN) von einer intensiveren Kombinationstherapie, engmaschiger Bildgebung und ggf. früherer Umstellung auf alternative Therapielinien profitieren (De Martin E. et al. 2020). Zudem legen diese Ergebnisse nahe, dass Veränderungen im Differentialblutbild, insbesondere Eosinophile, Neutrophile und Lymphozyten, frühzeitige Hinweise auf das Therapieansprechen und das Risiko für irAEs liefern. So war ein erhöhter relativer Eosinophilenwert ($>2,1\%$) zum Therapiestart mit einem signifikant verlängertem Gesamtüberleben verbunden. Zudem war eine hohe Neutrophil/Lymphozyt-Ratio (NLR) bei Therapiebeginn mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Diese Marker könnten zukünftig genutzt werden, um das Risiko für bestimmte Toxizitäten (z.B. Kolitis oder Hepatitis) besser vorherzusagen und individualisierte Kontrollintervalle festzulegen. Beispielsweise wäre ein Eosinophilenprung nach ICI-Gabe ein Anlass für verstärktes Monitoring auf Haut-, GI- oder endokrine irAEs (Takayasu et al. 2022). Ebenso wichtig ist, dass bei Patienten mit Cholestasezeichen, auch ohne Transaminasenerhöhungen, frühzeitig an eine immun-mediated cholangitis gedacht wird. In dieser Arbeit war der isolierte GGT-Anstieg unter PD-1- Therapie doppelt so häufig wie klassische Transaminaseerhöhungen. Aktuelle Empfehlungen sehen vor, cholestatische Verläufe ab CTCAE-Grad 3 (z.B. GGT oder ALP $>5\times$ ULN) wie eine Hepatitis zu behandeln, auch wenn keine Symptome vorliegen (De Martin et al. 2020). Die Einbindung von Hepatologen bei unklaren Verläufen und die frühzeitige bildgebende Abklärung können helfen bleibende Leberschäden zu verhindern. Letztlich sprechen diese Daten für einen multiparametrischen Überwachungsansatz. Die Kombination aus

Differentialblutbild, Leberenzymen, inklusive GGT- Wert und klinischer Einschätzung erlaubt eine frühzeitige Identifikation gefährdeter Patienten. Dabei kann das Fehlen immunologischer Veränderungen ebenso relevant sein wie das Auftreten. Auch zur Evaluation des Therapieansprechens ist dieser Ansatz hilfreich, da immunologische Aktivität und Tumorkontrolle oft parallel verlaufen.

5. Zusammenfassung

Die Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren hat die Therapie des metastasierten Melanoms revolutioniert. Trotz erheblicher Fortschritte bleibt die Identifikation verlässlicher prädiktiver und prognostischer Biomarker eine Herausforderung für die klinische Anwendung. Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Gamma-Glutamyltransferase (GGT). Ziel war es, GGT-Veränderungen bei Patienten mit metastasiertem Melanom unter PD-1-Monotherapie sowie kombinierter Ipi+Nivo Therapie zu analysieren und deren Assoziation mit dem Gesamtüberleben und Therapieansprechen zu untersuchen. Die retrospektive monozentrische Studie umfasste 366 Patienten mit nicht-resezierbarem metastasiertem Melanom, die in der Universitäts-Hautklinik Tübingen zwischen 2013 und 2019 eine PD-1-Monotherapie (n = 218) oder die Kombination Ipilimumab + Nivolumab (n = 148) erhielten. Neben der demografischen Erfassung der Patientendaten, wie Alter, Geschlecht, molekularpathologische Befunde, Tumorstadium nach AJCC 2009, Metastasenlokalisierung, LDH-Level und Vortherapien, wurden auch die Labordaten wie Baseline- und Verlaufswerte von GGT, alkalischer Phosphatase, AST, ALT und Gesamtbilirubin erfasst. Die GGT wurde bei bis zu zehn Immuntherapie-Zyklen im Drei-Wochen-Intervall bestimmt. Parallel wurde bei jedem Zyklus ein Differentialblutbild abgenommen. Die immunvermittelten Nebenwirkungen wurden gemäß CTCAE (Version 5.0) graduiert. Eine besondere Aufmerksamkeit galt isolierten GGT-Anstiegen (irGGT) und Autoimmunhepatitiden. Als klinische Endpunkte dienten das Gesamtüberleben, Progressionsstatus und die objektive Ansprechrates (CR/PR vs. SD/PD). Die statistische Analyse wurde mit Kaplan-Meier-Methoden, Landmark-Analysen und multivariablen Cox-Modellen durchgeführt. Bereits vor Therapiebeginn waren erhöhte GGT-Werte ($>$ ULN) bei 32 % der PD-1- und 43 % der Ipi+Nivo Patienten nachweisbar. In der Monotherapie korrelierten hohe Ausgangswerte signifikant mit Lebermetastasen und gingen mit einem ungünstigeren Gesamtüberleben einher (HR= 1,76). Für die Ipi+Nivo Gruppe zeigte sich derselbe Trend, jedoch ohne signifikante Beziehung zu hepatischer Metastasierung. Damit deutet eine erhöhte Ausgangs-GGT auf eine fortgeschrittene Krankheitsbiologie hin. Während der Behandlung entwickelten 17 % (PD-1) bzw. 38 % (Ipi + Nivo) eine immunvermittelte GGT-Erhöhung (irGGT). Diese Ereignisse gingen in beiden Kohorten mit einer niedrigeren Sterberate einher (PD-1: HR= 0,37; Ipi+Nivo: HR =

0,33), ein Befund, der auch in der 3 Monats Landmark-Analyse und der zeitabhängigen Cox-Regression in beiden Gruppen bestehen blieb. Die meisten irGGT-Episoden verliefen mild: 73 %, Grad 1-2 unter Monotherapie und 80 %, Grad 1-2 unter Kombination. Grad ≥ 3 wurde selten beobachtet und führte nur ausnahmsweise zu Therapieunterbrechungen. In der PD-1-Gruppe waren immunvermittelte GGT-Erhöhungen mit einer höheren objektiven Ansprechrates assoziiert (OR 3,6). Gleichzeitig traten immunvermittelte GGT-Erhöhungen signifikant häufiger zusammen mit Autoimmunhepatitis (OR $\approx 5-8$) und parallel steigender alkalischer Phosphatase auf, während Transaminasen oft unverändert blieben. Diese Konstellation deutet auf subklinische immunvermittelte Cholangitiden hin, die primär cholestatisch verlaufen. Linienplots über zehn Therapiezeitpunkte zeigten, dass ein rascher GGT-Anstieg in der irGGT-Untergruppe stärker ausgeprägt war als Unterschiede zwischen progredienten und nicht-progredienten Verläufen. Damit spricht das Muster eher für eine immunologische als für eine tumorbedingte Genese der GGT-Dynamik. Die Auswertung des Differentialblutbild zum Zeitpunkt des Therapiestarts bestätigten bekannte Zusammenhänge: Eine Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio (NLR) $> 2,0$ und eine Lymphozyten-zu-Monozyten-Ratio (LMR) $\leq 3,2$ waren mit verkürztem Überleben verbunden; ein relativer Lymphozytenanteil $> 24\%$ oder Eosinophilenanteil $> 2,1\%$ wirkte günstig auf das Gesamtüberleben. Obwohl statistisch signifikant, blieb der prognostische Effekt dieser Blutmarker hinter dem der GGT-Parameter zurück. Innerhalb der ersten Zyklusgaben stiegen unter Ipi + Nivo sowohl Leukozyten als auch Lymphozyten merklich an, während die PD-1-Monotherapie nur geringe Verschiebungen zeigte. Obwohl diese Dynamik die raschere Immunaktivierung der Kombination unterstreicht, hatten die Veränderungen keinen eigenständigen Einfluss auf das Überleben. Zusammenfassend stellt sich dar, dass die Daten die Baseline-GGT als potenziellen prognostischen Biomarker ausweisen, denn bereits erhöhte Ausgangswerte spiegeln vermutlich eine größere Tumor- oder Lebermanifestation wider und waren in beiden Kohorten mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben assoziiert. Umgekehrt deutet eine therapiebedingte, reversible GGT-Erhöhung auf eine aktive Immunantwort hin. Das damit verbundene cholestatische Profil: GGT- und ALP-Anstieg, bei weitgehend unauffälligen Transaminasen, spricht für eine bisher unterschätzte, zumeist asymptomatische immunvermittelte Cholangitis bzw. Cholangiohepatitis unter ICI-Therapie. Die Analysen des Differentialblutbild (NLR, LMR, relative Zellanteile) liefern zusätzlich

leicht zugängliche Prognoseinformationen, spielen aber eine nachgeordnete Rolle gegenüber den Leberparametern. In der klinischen Konsequenz befürworten die Ergebnisse ein multiparametrisches Monitoring, bei dem die Baseline-GGT als prognostischer Biomarker angewendet werden könnte. Außerdem können immunvermittelte GGT-Erhöhungen auf eine bislang unterschätzte, klinisch aber zumeist asymptomatisch, häufig auftretende immunvermittelte Cholangitis oder Cholangiohepatitis hinweisen.

6. Literaturverzeichnis

- Armstrong, B. K.; Kricger, A. (2001): The epidemiology of UV induced skin cancer. In: *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology* 63 (1-3), S. 8–18. DOI: 10.1016/s1011-1344(01)00198-1.
- Balch, Charles M.; Gershenwald, Jeffrey E.; Soong, Seng-Jaw; Thompson, John F.; Atkins, Michael B.; Byrd, David R. et al. (2009): Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. In: *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (36), S. 6199–6206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
- Bax, Heather J.; Chauhan, Jitesh; Stavrika, Chara; Khiabany, Atousa; Nakamura, Mano; Pellizzari, Giulia et al. (2020): Basophils from Cancer Patients Respond to Immune Stimuli and Predict Clinical Outcome. In: *Cells* 9 (7). DOI: 10.3390/cells9071631.
- Borghaei, Hossein; Paz-Ares, Luis; Horn, Leora; Spigel, David R.; Steins, Martin; Ready, Neal E. et al. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 373 (17), S. 1627–1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- Bosco, Cecilia; Wulaningsih, Wahyu; Melvin, Jennifer; Santaolalla, Aida; Piano, Mario de; Arthur, Rhonda; van Hemelrijck, Mieke (2015): Metabolic serum biomarkers for the prediction of cancer: a follow-up of the studies conducted in the Swedish AMORIS study. In: *Ecancermedicalscience* 9, S. 555. DOI: 10.3332/ecancer.2015.555.
- Bozkaya, Yakup; Yazıcı, Ozan (2019): Prognostic significance of gamma-glutamyl transferase in patients with metastatic non-small cell lung cancer. In: *Expert review of molecular diagnostics* 19 (3), S. 267–272. DOI: 10.1080/14737159.2019.1579644.
- Carretero, Rafael; Sektioglu, Ibrahim M.; Garbi, Natalio; Salgado, Oscar C.; Beckhove, Philipp; Hämmerling, Günter J. (2015): Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8+ T cells. In: *Nature Immunology* 16 (6), S. 609–617. DOI: 10.1038/ni.3159.
- Chu, Xiangling; Zhao, Jing; Zhou, Juan; Zhou, Fei; Jiang, Tao; Jiang, Sen et al. (2020): Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 150, S. 76–82. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.08.015.
- Claus Garbe; Andreas Blum (2001): Epidemiology of Cutaneous Melanoma in Germany and Worldwide. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* (2001) 14 (5): 280–290.
- Corti, Alessandro; Franzini, Maria; Paolicchi, Aldo; Pompella, Alfonso (2010): Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting. In: *Anticancer research* 30 (4), S. 1169–1181.
- Crabbe, Wendy: CTCAE Grading Scale in Managing Immune-Mediated Adverse Events.

- Das, Satya; Johnson, Douglas B. (2019): Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. In: *Journal for immunotherapy of cancer* 7 (1), S. 306. DOI: 10.1186/s40425-019-0805-8.
- De Martin E. et al. (2020): Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. In: *JHEP reports : innovation in hepatology* (Volume 2, Issue 6100170), zuletzt geprüft am 01.04.2025.
- Ellebaek, Eva; Schina, Aimilia; Schmidt, Henrik; Haslund, Charlotte Aaquist; Bastholt, Lars; Svane, Inge Marie; Donia, Marco (2023): Seasonal variation in effect of anti-PD-1 initiation on overall survival among patients with advanced melanoma. In: *Pigment cell & melanoma research* 36 (2), S. 224–231. DOI: 10.1111/pcmr.13072.
- Elwood, J. M.; Jopson, J. (1997): Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. In: *International journal of cancer* 73 (2), S. 198–203. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19971009)73:2<198::aid-ijc6>3.0.co;2-r.
- Ferrucci, P. F.; Gandini, S.; Battaglia, A.; Alfieri, S.; Di Giacomo, A. M.; Giannarelli, D. et al. (2015): Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. In: *British journal of cancer* 112 (12), S. 1904–1910. DOI: 10.1038/bjc.2015.180.
- Fontana, Robert J.; Li, Yi-Ju; Chen, Vincent; Kleiner, David; Stolz, Andrew; Odin, Joe et al. (2024): Genetic variants associated with immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors. In: *Hepatology communications* 8 (9). DOI: 10.1097/HC9.0000000000000518.
- Friedrich, Susanne; Kraywinkel, Klaus (2018): Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. In: *Der Onkologe* 24 (6), S. 447–452. DOI: 10.1007/s00761-018-0384-1.
- Gauci, Marie-Léa; Baroudjian, Barouyr; Zeboulon, Charlotte; Pages, Cécile; Poté, Nicolas; Roux, Olivier et al. (2018): Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? In: *Journal of hepatology* 69 (2), S. 548–550. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.034.
- Gebhardt, Christoffer; Sevko, Alexandra; Jiang, Huanhuan; Lichtenberger, Ramtin; Reith, Maike; Tarnanidis, Kathrin et al. (2015): Myeloid Cells and Related Chronic Inflammatory Factors as Novel Predictive Markers in Melanoma Treatment with Ipilimumab. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 21 (24), S. 5453–5459. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0676.
- Gershenwald, Jeffrey E.; Scolyer, Richard A.; Hess, Kenneth R.; Sondak, Vernon K.; Long, Georgina V.; Ross, Merrick I. et al. (2017): Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 67 (6), S. 472–492. DOI: 10.3322/caac.21409.
- Ghisoni, E.; Wicky, A.; Bouchaab, H.; Imbimbo, M.; Delyon, J.; Gautron Moura, B. et al. (2021): Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune

checkpoint-inhibitors: An overlooked aspect in immunotherapy. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 149, S. 153–164. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.010.

Giommoni, Elisa; Giorgione, Roberta; Paderi, Agnese; Pellegrini, Elisa; Gambale, Elisabetta; Marini, Andrea et al. (2021): Eosinophil Count as Predictive Biomarker of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) Therapies in Oncological Patients. In: *Immuno* 1 (3), S. 253–263. DOI: 10.3390/immuno1030017.

Goldstein, Alisa M.; Chan, May; Harland, Mark; Gillanders, Elizabeth M.; Hayward, Nicholas K.; Avril, Marie-Francoise et al. (2006): High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. In: *Cancer research* 66 (20), S. 9818–9828. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0494.

Hanigan, Marie H. (2014): Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance. In: *Advances in cancer research* 122, S. 103–141. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7.

Hayes, John D.; Dinkova-Kostova, Albena T.; Tew, Kenneth D. (2020): Oxidative Stress in Cancer. In: *Cancer cell* 38 (2), S. 167–197. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.

Hodi, F. Stephen; O'Day, Steven J.; McDermott, David F.; Weber, Robert W.; Sosman, Jeffrey A.; Haanen, John B. et al. (2010): Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. In: *The New England Journal of Medicine* 363 (8), S. 711–723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.

Hussaini, Syed; Chehade, Rania; Boldt, Ronald Gabriel; Raphael, Jacques; Blanchette, Phillip; Maleki Vareki, Saman; Fernandes, Ricardo (2021): Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. In: *Cancer treatment reviews* 92, S. 102134. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102134.

Hussussian, C. J.; Struewing, J. P.; Goldstein, A. M.; Higgins, P. A.; Ally, D. S.; Sheahan, M. D. et al. (1994): Germline p16 mutations in familial melanoma. In: *Nature genetics* 8 (1), S. 15–21. DOI: 10.1038/ng0994-15.

Imoto, Koji; Kohjima, Motoyuki; Hioki, Tomonobu; Kurashige, Tomoyuki; Kurokawa, Miho; Tashiro, Shigeki et al. (2019): Clinical Features of Liver Injury Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Japanese Patients. In: *Canadian journal of gastroenterology & hepatology* 2019, S. 6391712. DOI: 10.1155/2019/6391712.

James P. Allison and Tasuku Honjo (01.10.2018): the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation.

Kawakami, Hisato; Tanizaki, Junko; Tanaka, Kaoru; Haratani, Koji; Hayashi, Hidetoshi; Takeda, Masayuki et al. (2017): Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. In: *Investigational new drugs* 35 (4), S. 529–536. DOI: 10.1007/s10637-017-0453-0.

Kraemer, K. H.; Lee, M. M.; Andrews, A. D.; Lambert, W. C. (1994): The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. In: *Archives of dermatology* 130 (8), S. 1018–1021.

Krebsgesellschaft - Hautkrebs: Definition und Häufigkeit, 2025. Online verfügbar unter <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs/definition-und-haeufigke/articles/onko-internetportal-basis-informationen-krebs-krebsarten-hautkrebs-malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs-definition-und-haeufigke.html>, zuletzt geprüft am 15.02.2025.

Larkin, James; Chiarion-Sileni, Vanna; Gonzalez, Rene; Grob, Jean Jacques; Cowey, C. Lance; Lao, Christopher D. et al. (2015): Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. In: *New England Journal of Medicine* 373 (1), S. 23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.

LeBoit, Philip E. (Hg.) (2006): Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press (World Health Organization classification of tumours, 10). Online verfügbar unter <http://media.obvsg.at/AC04865499-3401>.

Lu, Shelly C. (2009): Regulation of glutathione synthesis. In: *Molecular aspects of medicine* 30 (1-2), S. 42–59. DOI: 10.1016/j.mam.2008.05.005.

Lu, Shelly C. (2013): Glutathione synthesis. In: *Biochimica et biophysica acta* 1830 (5), S. 3143–3153. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008.

Lucas MW, Menzies AM, Lopez-Yurda RA et al. (2024): Fernmetastasenfreies Überleben von neoadjuvantem Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu adjuvantem Nivolumab bei resektablem, makroskopischem Melanom im Stadium III: die NADINA-Studie, 14.09.2024.

Martens, Alexander; Wistuba-Hamprecht, Kilian; Geukes Foppen, Marnix; Yuan, Jianda; Postow, Michael A.; Wong, Phillip et al. (2016): Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 22 (12), S. 2908–2918. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412.

Martin, Eleonora de; Michot, Jean-Marie; Rosmorduc, Olivier; Guettier, Catherine; Samuel, Didier (2020): Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. In: *JHEP reports : innovation in hepatology* 2 (6), S. 100170. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100170.

Matsuoka, Hiroshi; Hayashi, Takahiro; Takigami, Karen; Imaizumi, Kazuyoshi; Shiroki, Ryoichi; Ohmiya, Naoki et al. (2020): Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with various cancers treated with anti PD-1 antibody. In: *BMC cancer* 20 (1), S. 656. DOI: 10.1186/s12885-020-07142-3.

Mattei, Fabrizio; Andreone, Sara; Marone, Giancarlo; Gambardella, Adriana Rosa; Loffredo, Stefania; Varricchi, Gilda; Schiavoni, Giovanna (2020): Eosinophils in the Tumor

Microenvironment. In: *Advances in experimental medicine and biology* 1273, S. 1–28. DOI: 10.1007/978-3-030-49270-0_1.

Mizuno, Kazuyuki; Ito, Takanori; Ishigami, Masatoshi; Ishizu, Yoji; Kuzuya, Teiji; Honda, Takashi et al. (2020): Real world data of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. In: *Journal of gastroenterology* 55 (6), S. 653–661. DOI: 10.1007/s00535-020-01677-9.

Nishijima, Tomohiro F.; Muss, Hyman B.; Shachar, Shlomit S.; Tamura, Kazuo; Takamatsu, Yasushi (2015): Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. In: *Cancer treatment reviews* 41 (10), S. 971–978. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.003.

Obrador, Elena; Benlloch, María; Pellicer, José A.; Asensi, Miguel; Estrela, José M. (2011): Intertissue flow of glutathione (GSH) as a tumor growth-promoting mechanism: interleukin 6 induces GSH release from hepatocytes in metastatic B16 melanoma-bearing mice. In: *The Journal of biological chemistry* 286 (18), S. 15716–15727. DOI: 10.1074/jbc.M110.196261.

Obrador, Elena; Salvador-Palmer, Rosario; López-Blanch, Rafael; Oriol-Caballo, María; Moreno-Murciano, Paz; Estrela, José M. (2023): Survival Mechanisms of Metastatic Melanoma Cells: The Link between Glucocorticoids and the Nrf2-Dependent Antioxidant Defense System. In: *Cells* 12 (3). DOI: 10.3390/cells12030418.

Okamoto, Kohei; Hijioka, Susumu; Nagashio, Yoshikuni; Okada, Mao; Ohba, Akihiro; Maruki, Yuta et al. (2024): Immune-related adverse event-associated sclerosing cholangitis due to immune checkpoint inhibitors: imaging findings and treatments. In: *Japanese journal of clinical oncology* 54 (8), S. 887–894. DOI: 10.1093/jjco/hyae060.

O'Leary K (2024): Neoadjuvant Immuntherapie ein neuer Behandlungsstandard für Melanome, 17.06.2024.

Onkologie, Leitlinienprogramm: S3-Leitlinie Melanom Version 3.2 - Oktober 2019 AWMF-Register-Nummer 032/024OL.

Onoyama, Takumi; Takeda, Yohei; Yamashita, Taro; Hamamoto, Wataru; Sakamoto, Yuri; Koda, Hiroki et al. (2020): Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. In: *World journal of gastroenterology* 26 (3), S. 353–365. DOI: 10.3748/wjg.v26.i3.353.

Pampena, Riccardo; Kyrgidis, Athanassios; Lallas, Aimilios; Moscarella, Elvira; Argenziano, Giuseppe; Longo, Caterina (2017): A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 77 (5), 938-945.e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.06.149.

Pompella, Alfonso; Corti, Alessandro; Paolicchi, Aldo; Giommarelli, Chiara; Zunino, Franco (2007): Gamma-glutamyltransferase, redox regulation and cancer drug resistance. In: *Current opinion in pharmacology* 7 (4), S. 360–366. DOI: 10.1016/j.coph.2007.04.004.

Postow, Michael A.; Chesney, Jason; Pavlick, Anna C.; Robert, Caroline; Grossmann, Kenneth; McDermott, David et al. (2015): Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. In: *The New England Journal of Medicine* 372 (21), S. 2006–2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428.

Postow, Michael A.; Sidlow, Robert; Hellmann, Matthew D. (2018): Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. In: *The New England Journal of Medicine* 378 (2), S. 158–168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.

Raimondi, Sara; Suppa, Mariano; Gandini, Sara (2020): Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. In: *Acta dermato-venereologica* 100 (11), adv00136. DOI: 10.2340/00015555-3491.

Riaz, Nazia; Huibers, Anne; Leong, Stanley P.; Kashani-Sabet, Mohammed; White, Richard L.; Vetto, John T. et al. (2025): Prognostic Value of Nevus-Associated Melanoma in Patients with Melanoma. In: *Annals of surgical oncology* 32 (5), S. 3189–3197. DOI: 10.1245/s10434-025-16945-2.

Robert, Caroline; Karaszewska, Boguslawa; Schachter, Jacob; Rutkowski, Piotr; Mackiewicz, Andrzej; Stroiakovski, Daniil et al. (2015): Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. In: *The New England Journal of Medicine* 372 (1), S. 30–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1412690.

Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019): Krebs in Deutschland 2015/2016. DOI: 10.25646/5977.3.

Sharma, Padmanee; Allison, James P. (2015): Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. In: *Cell* 161 (2), S. 205–214. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.030.

Späth, Martin Richard; Koehler, Felix Carlo; Hoyer-Allo, Karla Johanna Ruth; Grundmann, Franziska; Burst, Volker; Müller, Roman-Ulrich (2020): Preconditioning strategies to prevent acute kidney injury. In: *F1000Research* 9. DOI: 10.12688/f1000research.21406.1.

Takayasu et al. (2022): Eosinophil counts can be a predictive marker of immune checkpoint inhibitor-induced secondary adrenal insufficiency: a retrospective cohort study. In: *Scientific Reports* (12), zuletzt geprüft am 01.05.2025.

Takemura, Kosuke; Board, Philip G.; Koga, Fumitaka (2021): A Systematic Review of Serum γ -Glutamyltransferase as a Prognostic Biomarker in Patients with Genitourinary Cancer. In: *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 10 (4). DOI: 10.3390/antiox10040549.

Topalian, Suzanne L.; Hodi, F. Stephen; Brahmer, Julie R.; Gettinger, Scott N.; Smith, David C.; McDermott, David F. et al. (2018): Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. In: *The New England Journal of Medicine* 366 (26), S. 2443–2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.

Weber, Jeffrey S.; Hodi, F. Stephen; Wolchok, Jedd D.; Topalian, Suzanne L.; Schadendorf, Dirk; Larkin, James et al. (2017): Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis

of Patients With Advanced Melanoma. In: *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (7), S. 785–792. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389.

Weide, Benjamin; Martens, Alexander; Hassel, Jessica C.; Berking, Carola; Postow, Michael A.; Bisschop, Kees et al. (2016): Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 22 (22), S. 5487–5496. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0127.

Whiteman, David C.; Stickley, Mark; Watt, Peter; Hughes, Maria Celia; Davis, Marcia B.; Green, Adèle C. (2006): Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (19), S. 3172–3177. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1325.

Wilden, Sophia M.; Lang, Berenice M.; Mohr, Peter; Grabbe, Stephan (2016): Checkpoint-Inhibitoren in der Immuntherapie: Ein Meilenstein in der Behandlung des malignen Melanoms. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 14 (7), S. 685–697. DOI: 10.1111/ddg.13012_g.

Wolchok, Jedd D.; Chiarion-Sileni, Vanna; Gonzalez, Rene; Grob, Jean-Jacques; Rutkowski, Piotr; Lao, Christopher D. et al. (2022): Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 40 (2), S. 127–137. DOI: 10.1200/JCO.21.02229.

Wolchok, Jedd D.; Chiarion-Sileni, Vanna; Gonzalez, Rene; Rutkowski, Piotr; Grob, Jean-Jacques; Cowey, C. Lance et al. (2017): Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. In: *The New England Journal of Medicine* 377 (14), S. 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.

Wölffer, Marcus; Battke, Florian; Schulze, Martin; Feldhahn, Magdalena; Flatz, Lukas; Martus, Peter; Forschner, Andrea (2022): Biomarkers Associated with Immune-Related Adverse Events under Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma. In: *Cancers* 14 (2). DOI: 10.3390/cancers14020302.

Xiao, Yuanyuan; Yang, Haijun; Lu, Jian; Li, Dehui; Xu, Chuanzhi; Risch, Harvey A. (2019): Serum gamma-glutamyltransferase and the overall survival of metastatic pancreatic cancer. In: *BMC cancer* 19 (1), S. 1020. DOI: 10.1186/s12885-019-6250-8.

Yeung, Cynthia; Kartolo, Adi; Tong, Justin; Hopman, Wilma; Baetz, Tara (2023): Association of circadian timing of initial infusions of immune checkpoint inhibitors with survival in advanced melanoma. In: *Immunotherapy* 15 (11), S. 819–826. DOI: 10.2217/imt-2022-0139.

Zhang, Li-Xiang; Lv, Yang; Xu, A-Man; Wang, Huan-Zhong (2019): The prognostic significance of serum gamma-glutamyltransferase levels and AST/ALT in primary hepatic carcinoma. In: *BMC cancer* 19 (1), S. 841. DOI: 10.1186/s12885-019-6011-8.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Zentrum für Dermatoonkologie des Universitätsklinikums Tübingen, unter Betreuung durch Herrn Prof. Dr. Thomas Eigentler und Herrn Dr. Nikolaus Benjamin Wagner, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. N. B. Wagner.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. N. B. Wagner und durch mich selbst.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Dr. N. B. Wagner verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Das vor dieser Dissertationsschrift veröffentlichte Manuskript mit dem Titel „Prognostic role of gamma-glutamyl transferase in metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors“ (siehe 8. Veröffentlichung) basiert auf demselben Rohdatensatz wie diese Dissertation. Fragestellung und statistisch durchgeführte Tests waren jedoch teilweise andere und überschneiden sich teilweise mit den Auswertungen und Ergebnissen dieser Arbeit.

Kirn, den 04.05.2025

8. Veröffentlichung

Teile der Daten der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits unter Angabe folgender Daten von dem © Springer-Verlag GmbH Germany, Volume 70, Number 4 veröffentlicht.

Prognostic role of gamma-glutamyl transferase in metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors

Johanna Winter, Max M. Lenders, Maximilian Gassenmaier, Andrea Forschner, Ulrike Leiter, Benjamin Weide, Mette-Triin Purde, Lukas Flatz, Antonio Cozzio, Martin Röcken, Claus Garbe, Thomas K. Eigentler, Nikolaus B. Wagner

Cancer Immunology, Immunotherapy

ISSN 0340-7004

Volume 70

Number 4

Cancer Immunol Immunother (2021)

70:1089-1099

DOI 10.1007/s00262-020-02768-5

9. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Nikolaus Benjamin Wagner, für die Möglichkeit der Durchführung meiner Arbeit und seine statistische Betreuung.

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stets freundliche Betreuung meiner Arbeit möchte ich besonders Herrn Prof. Dr. Thomas Eigentler und Dr. Nikolaus Benjamin Wagner danken.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie.

Meinen Eltern, Clemens und Jutta Winter, danke ich von Herzen für ihre bedingungslose Unterstützung, ihren Rückhalt und die Werte, die sie mir auf meinen Weg mitgegeben haben und natürlich dafür, dass sie mir das Studium der Zahnmedizin ermöglicht haben.

Meiner Schwester Anna Winter danke ich für ihre Ermutigung, ihre offenen Ohren und ihr Vertrauen in mich.

Besonders danke ich meinem Mann Sebastian Schuler für seine unerschütterliche Geduld, seinen Glauben an mich und seine liebevolle Begleitung.