

Empfehlungen zur COVID19-Schutzimpfung bei Krebspatient*innen (Stand 17.3.2021)

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Prof. Dr. Jan Braess, Dr. Johannes Bruns, Prof. Dr. Maike de Wit, Prof. Dr. Edgar Dippel, Prof. Dr. Christian Grohé, Prof. Dr. Ralf Gutzmer, Prof. Dr. Volker Heinemann, Dr. Gerdt Hübner, Prof. Dr. Christian Jakisch, Prof. Dr. Meinolf Karthaus, Prof. Dr. Hartmut Link, Dr. Peter Mohr, Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Prof. Dr. von Lilienfeld-Toal, Prof. Dr. Anja Welt, Prof. Dr. Ulrich Wedding, Prof. Dr. Katja Weisel

Die Autor*innen danken Marie-Jolin-Köster, Dr. Bettina Linke und Dr. Katrin Mugele aus der Geschäftsstelle der Deutschen Krebsgesellschaft für ihre Unterstützung bei Literaturrecherche und Lektorat.

Einleitung

Die heterogene Gruppe der Krebspatient*innen mit ihren unterschiedlichen Diagnosen, Krankheitsstadien und Therapien sollte auch in Zeiten der COVID19-Pandemie eine bestmögliche Behandlung bei gleichzeitigem Schutz vor zusätzlichen Infektionen, insbesondere mit dem SARS-CoV-2 Virus erhalten.

Zu den geeigneten Schutzmaßnahmen für Krebspatient*innen gegen den schweren Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV-2 zählen neben der Einhaltung der üblichen AHA+L-Regeln [Robert Koch-Institut, 2021] zum Selbstschutz die Möglichkeit, durch regelmäßige Tests mögliche Infektionsquellen im Umfeld der Patient*innen zu minimieren und Betroffene sowie deren Kontaktpersonen gegen COVID19 zu impfen.

Dabei ist festzuhalten, dass in den aktuellen Studien nur wenige Patient*innen mit Krebs eingeschlossen wurden und aus den Studien keine Daten zur Impfung von Krebspatient*innen mit einer aktiven Therapie vorliegen.

Daher sollten Krebspatient*innen vor einer Schutzimpfung gegen COVID19 eine individuelle Beratung erhalten. Dabei sollten – neben dem Wunsch des/der Betroffenen – das Alter, die Erkrankung selbst, das Krankheitsstadium, der Allgemeinzustand, die Begleiterkrankungen sowie zurückliegende und aktuelle onkologische Behandlungen berücksichtigt werden. Deshalb ist der/die behandelnde und informierte Onkolog*in/Arzt/Ärztin in diese Beratungen zwingend einzubinden. Stellt sich dabei heraus, dass eine Schutzimpfung gegen COVID19 angeraten ist, dann sollte der/die Patient*in nach den Regeln der aktuellen Impfverordnung der Bundesregierung Zugang zu dieser Impfung erhalten.

Weder für die Wirksamkeit noch für die Verträglichkeit einer COVID19-Schutzimpfung bei Krebspatient*innen liegt aktuell gesichertes Wissen vor. Daher wurden die folgenden Empfehlungen vor dem Hintergrund der Ergebnisse von Untersuchungen an der Allgemeinbevölkerung zur SARS-CoV-2 Impfung sowie den Erkenntnissen von Impfungen gegen andere Viren und Bakterien, z.B. gegen das Influenza-Virus oder gegen Pneumokokken, entwickelt [Bitterman et al, 2018; Laws et al, 2020]. Die nachfolgenden Empfehlungen können daher nur Anhaltspunkte liefern, die mit wachsender Zahl an Daten aus Studien und der Versorgung ergänzt und angepasst werden müssen, um Ärzt*innen bei ihrer Beratung von Patient*innen zu unterstützen. Die Empfehlungen ergänzen kürzlich publizierte Expertenempfehlungen [onkopedia-Leitlinien, 2021; von Lilienfeld-Toal et al, 2021] und wurden von ausgewiesenen Expert*innen aus Onkologie und Hämatonkologie entwickelt und konsentiert.

Empfehlungen

1. Hämatonkologische Patient*innen und diejenigen, bei denen vor 1 bis 4,9 Jahren eine nicht-hämatologische Krebserkrankung diagnostiziert wurde, haben ein erhöhtes Risiko, an COVID19 zu versterben [Williamson et al, 2020]. Es ist deshalb wichtig, dass sie bei der Impfung bevorzugt berücksichtigt werden. Nach der aktuellen Impfverordnung [Bundesministerium für Gesundheit, 2021] sollen Personen mit behandlungsbedürftigen Krebserkrankungen mit hoher Priorität geimpft werden (Impfwelle 2) [Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 vom 10.3.2021, §3 Absatz 2 Buchstabe d]. Personen mit behandlungsfreien in Remission befindlichen Krebserkrankungen können sich mit erhöhter Priorität impfen lassen (Impfwelle 3) [Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 vom 10.3.2021, §4 Absatz 2 Buchstabe a]. Gleichzeitig ist das medizinische Personal in der Onkologie in der höchsten Prioritätsgruppe (Impfwelle 1, Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 vom 10.3.2021, §2 Absatz 5) eingestuft. Dies ist sinnvoll, weil gerade für

Krebspatient*innen ein sogenannter Nestschutz sehr wertvoll sein kann. Daher ist es sinnvoll und wichtig, auch Personen, die hämatoonkologische Patient*innen im unmittelbaren Umfeld betreuen und begleiten, in das Impfprogramm mit einzubeziehen.

2. Für eine Impfung stehen derzeit in Deutschland Impfstoffe verschiedener Klassen zur Verfügung: die sog. mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna sowie ein Vektorimpfstoff von AstraZeneca. In Deutschland ist der mRNA-Impfstoff Comirnaty® (vorher: BNT162b2) von BioNTech/Pfizer für alle Altersklassen ab 16 Jahren zugelassen, der Moderna-Impfstoff mRNA-1273 kann bei Menschen ab 18 Jahren eingesetzt werden, der Vektorimpfstoff von AstraZeneca war durch die Impfverordnung zunächst auf die Anwendung an Menschen im Alter von 18 bis 64 Jahren eingeschränkt. Seit dem 10.3.2021 empfiehlt die Ständige Impfkommission, diesen Impfstoff - entsprechend der Zulassung - auch für Menschen ab dem Alter von 65 Jahren [Ständige Impfkommission, März 2021; Onkopedia, 2021; Lilienfeld-Toal et al, 2021; Ljungman et al, 2021, Robert Koch-Institut, 2021 b].

3. Eine wichtige Frage ist die nach dem geeigneten Impfstoff für Krebspatient*innen. Als eine generelle Regel sollten in dieser Indikation keine Lebendimpfstoffe oder replikationsfähigen viralen Vektorimpfstoffe eingesetzt werden. Die drei in Deutschland zugelassenen Impfstoffe von BioNTech/Pfizer, Moderna und AstraZeneca fallen nicht in diese Kategorien. Nach den zurzeit vorliegenden Erkenntnissen spricht nichts dagegen, diese Impfstoffe bei Krebspatient*innen einzusetzen. Vorsicht ist geboten bei Menschen mit schweren Allergien wie bei allen Impfungen.

4. Bei einer Impfung während der Therapie ist folgendes zu beachten:

a) bei Krebspatient*innen, die derzeit eine antineoplastische Therapie (Chemotherapie) erhalten

- Zum optimalen Zeitpunkt für die COVID19-Impfung während der Therapie gibt es derzeit keine Daten. Im Analogschluss zu der Impfung gegen Influenza ist aber davon auszugehen, dass bei einer Impfung mit zwei Dosen der Zeitpunkt relativ zur Chemotherapie keine Rolle spielt (Rousseau et al, 2012). Daher sollte unabhängig vom Therapieschema geimpft werden. Wegen der Impfung in zwei Dosen ist im Allgemeinen von einer stabilen Wirkung auszugehen (Teh et al, 2020; Branagan et al, 2021).
- Bei Patient*innen, die vor der Chemotherapie gegen SARS-CoV-2 geimpft wurden und sehr intensive, Zytopenie-induzierende Chemotherapien oder gegen B-Zellen gerichtete Therapien erhalten, kann die Therapie zu einer Reduktion eines vorher bestehenden COVID19-Impfschutzes führen. Der Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern nach einer Impfung eignet sich allerdings nicht zur Überprüfung, ob ein Impfschutz (noch) besteht. Hierzu ist der Nachweis von neutralisierenden Antikörpern notwendig. Es wird angenommen, dass eine T-zellvermittelte Immunerkennung viraler Proteinepitope ebenfalls sehr konsistente Immunantworten erzielen kann. Wie lange diese Immunantworten bestehen und/oder messbar bleiben, ist allerdings noch unklar.

b) bei Krebspatient*innen, die derzeit Immunglobuline erhalten

- Immunglobuline können die Wirksamkeit bestimmter (Lebend)-Impfstoffe, z.B. gegen Masern, Mumps und Röteln verringern; deshalb sollten diese Impfstoffe im zeitlichen Abstand nach der Immunglobulingabe verabreicht werden. Bei der Impfung mit den zugelassenen COVID19-Impfstoffen ist laut den Impfempfehlungen der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention ein zeitlicher Abstand und Immunglobulintherapie aber nicht erforderlich [Interim Clinical Considerations, Centers for Disease Control and Prevention, 2021].

- c) bei Krebspatient*innen, die derzeit Blutprodukte erhalten**
- Patient*innen können prinzipiell allergisch auf Blutprodukte reagieren. Zwischen der Gabe von Blutprodukten und der Vakzinierung kann daher ein Mindestabstand von 24 Stunden erwogen werden, um eine allergische Reaktion gegen die Vakzine separat beurteilen zu können.
- d) bei Krebspatient*innen, die derzeit mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden**
- Ob die Wirksamkeit von COVID19-Impfstoffen verändert und das Nebenwirkungsrisiko durch die Aktivierung des Immunsystems erhöht ist, ist nicht bekannt. Ob und wann im Laufe des Therapiezyklus eine Impfung durchgeführt werden kann, muss individuell entschieden werden. Untersuchungen zufolge scheint aber weder die Wirksamkeit noch die Nebenwirkungsrate einer Impfung gegen Influenza durch die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren negativ beeinflusst zu werden [Bayle et al, 2020; Wijn et al, 2018]. Die Nebenwirkungsrate sollte genau beobachtet werden.
- e) bei Krebspatient*innen, die derzeit eine autologe/allogene Stammzelltherapie erhalten**
- Bei Patient*innen, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltherapie (SZT) unterziehen müssen, wird erwartet, dass ein vor der Therapie bestehender Schutz vor einem schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion durch die Behandlung deutlich reduziert wird. Die European Association of Hematology empfiehlt daher eine COVID-19-Impfung in Analogie zu anderen Impfungen 3-6 Monate nach der SZT [Brockhoff et al, 2021].
- f) bei Krebspatient*innen, die derzeit mit CD-20-Antikörpern behandelt werden**
- Weil die Therapie zu einer B-Zell-Depletion führt, wird erwartet, dass ein vor der Therapie bestehender Schutz vor einem schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion, durch die Behandlung deutlich reduziert wird und nur auf einer (verringerten) CD4- und CD8-T-Zell-Antwort basiert. Möglicherweise bietet die T-zellvermittelte Immunität nach einer COVID19-Impfung dennoch einen gewissen Schutz vor einem schweren Krankheitsverlauf [von Lilienfeld-Toal, 2021]. Deshalb sollte individuell entschieden werden, wann Patient*innen mit dieser B-Zell-depletierenden Therapie geimpft werden sollen.
- g) bei Krebspatient*innen, die derzeit mit zielgerichteten Therapien behandelt werden?**
- Derzeit gibt es noch keine belastbaren Daten, ob die Wirksamkeit des COVID-Impfstoffs durch diese Behandlung verändert und/oder das Nebenwirkungsrisiko erhöht ist.
 - Ob und wann im Laufe des Therapiezyklus eine Impfung durchgeführt werden kann, muss individuell – auch unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands des/der Betroffenen – entschieden werden.
- h) bei Krebspatient*innen, die aktuell mit immunsupprimierenden Medikamenten behandelt werden**
- Auch bei Glucocorticoidgabe ist eine Impfung mit RNA- und Vektorimpfstoffen möglich.
 - Durch die Behandlung wird eine Reduktion des Impfschutzes erwartet in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis des Glukokortikoids und der Behandlungsdauer.
 - Patient*innen, die langfristig eine Immunsuppression erhalten, müssen als Einzelfälle diskutiert werden.
- i) bei Krebspatient*innen in der palliativen Situation mit begrenzter Lebenserwartung, die aktuell keine tumorspezifische Therapie erhalten**
- Diese Patient*innen haben ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einer COVID-Erkrankung [de Oliveira et al, 2021; Duarte et al, 2020]. Dieses Risiko spricht für eine höhere Priorisierung für eine COVID19-Impfung. Patient*innen sollten individuell beraten werden, um gemeinsam mit dem/der Behandler*in – abhängig vom Grad der Palliation, vom Allgemeinzustand, der möglichen Überlebenszeit, dem

Patientenwunsch und den Angehörigen – zu einer Entscheidung bzgl. einer COVID19-Schutzimpfung zu kommen.

- j) Um den optimalen Schutz von Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien und onkologischen Erkrankungen während der Therapie zu gewährleisten, sollte darauf geachtet werden, dass das betreuende medizinische Personal (sowie Begleit- und Betreuungspersonen) eine COVID19-Schutzimpfung erhalten hat.

5. Patient*innen nach kurativer Therapie ohne Tumornachweis können gegen SARS-CoV-2 geimpft werden. Sonderfälle sind Patient*innen nach sehr intensiver Chemotherapie oder nach B-Zell-depletierender Behandlung (vgl. Punkt 5). Hier sollte die Rekonstitution des Immunsystems abgewartet werden, bevor eine Vakzinierung erfolgt.

6. Bei Krebspatient*innen, bei denen eine Impfung aktuell nicht möglich ist, sollte darauf geachtet werden, dass das unmittelbare Umfeld (Angehörige im häuslichen Umfeld, ärztliches und pflegerisches Personal), wenn möglich, geimpft ist bzw. die Möglichkeit zur Impfung erhält.

7. Nach derzeitigem Wissenstand senkt die Impfung das Risiko, schwer an COVID zu erkranken oder an der Infektion zu versterben. Ob Geimpfte das Virus weitergeben, also infektiös werden können, ist noch nicht geklärt. Erste Daten zum mRNA-Impfstoff Comirnaty® von BioNTech/Pfizer geben Hinweise auf eine mögliche Reduktion der Transmission [Petter et al, 2021]. Bis sich die Datenlage verfestigt hat, müssen Menschen, die im engen Kontakt mit Krebspatient*innen stehen und sich impfen lassen, zwingend über dieses Risiko aufgeklärt werden und weiterhin die üblichen COVID-Schutzmaßnahmen (AHA+L-Regel) einhalten.

Literatur:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2021). Wirksamkeit und Einsatz der derzeit vorhandenen SARS-CoV-2-Impfstoffe in Deutschland.

https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/20210224_COVID_Impfung_Stellungnahme_3.pdf (abgerufen am 1.3.2021).

Bayle A, Khettab M, Lucibello F, Chamseddine AN, Goldschmidt V, Perret A, Ropert S, Scotté F, Loulergue P, Mir O. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):959-961. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.290. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32224150.

Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD008983. doi: 10.1002/14651858.CD008983.pub3.

Branagan AR, Duffy E, Gan G, Li F, Foster C, Verma R, Zhang L, Parker TL, Seropian S, Cooper DL, Brandt D, Kortmansky J, Witt D, Ferencz TM, Dhodapkar KM, Dhodapkar MV. Tandem high-dose influenza vaccination is associated with more durable serologic immunity in patients with plasma cell dyscrasias. *Blood Adv.* 2021 Mar 9;5(5):1535-1539. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003880. PMID: 33683337; PMCID: PMC7948269.

Brockhoff R, Akan H, Duarte R, Hönl M, Klimko N, Mellinghoff SC, Pagano L, Pagliuca A, Verweij P, Cornely OA, for the EHA Scientific Working Group Infections in Hematology. Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer. <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/> (abgerufen am 1.3.2021).

Bundesministerium für Gesundheit. (2021) Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 vom 10.3.2021, https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Verordnungen/Corona-ImpfV_BAnz_AT_11.03.2021_V1.pdf (abgerufen am 15.3.2021).

CDC Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States (last update March 5, 2021) <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

de Oliveira LC, Rosa KSDC, Durante AL, Ramadas Rodrigues LO, da Cunha DAO, de Oliveira LAF, de Freitas R, Borsatto AZ, Esteves EMFL, Sampaio SGDSM. Palliative Care and COVID-19 Pandemic: Retrospective Study of Factors Associated With Infection and Death at an Oncological Palliative Care Reference Center. *Am J Hosp Palliat Care.* 2021 Jan 18:1049909120986962. doi: 10.1177/1049909120986962. Epub ahead of print. PMID: 33455418.

Duarte MBO, Leal F, Argenton JLP, Carvalheira JBC. Outcomes of COVID-19 Patients under Cytotoxic Cancer Chemotherapy in Brazil. *Cancers (Basel).* 2020 Nov 24;12(12):3490. doi: 10.3390/cancers12123490. PMID: 33255220; PMCID: PMC7760330.

gesundheitsinformation.de. Der Impfstoff AstraZeneca (AZD1222, AstraZeneca) zur Impfung gegen Corona. <https://www.gesundheitsinformation.de/der-impfstoff-astrazeneca-azd1222-astrazeneca-zur-impfung-gegen-corona.html> (abgerufen am 26.2.2021).

Laws H-J, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Christopheit M, Hecht J, Heininger U, Hilgendorf I,

Kern W, Kling K, Kobbe G, Kulper W, Lehrnbecher T, Roland Meisel R, Simon A, Ullmann A, de Wit M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz. Bundesgesundheitsbl 2020, 63:588–644.

onkopedia-Leitlinien: Aktualisierte Empfehlungen zur COVID-19 Schutzimpfung bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (eds.), 7. Febr. 2021. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-vakzine-20210107.pdf> (abgerufen am 1.3.2021).

von Lilienfeld-Toal M, Oldenburg M, Wörmann B. Faktencheck SARS-CoV-2 für Krebspatient*innen mit Anhang zur Wirkung der Impfstoffe. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (eds.), 11. März 2021. <https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2021/covid-19-faktencheck-aktualisiert> (abgerufen am 17.3.2021).

Ljungman P, Cesaro S, Cordonnier C, Mikulska M, Styczynski J, de la Camara R. The European Society for Blood and Marrow Transplantation. COVID-19 vaccines. Version 5.0, February 21, 2021, <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/COVID%20vaccines%20version%205.0%20-%202021-02-21.pdf> (abgerufen am 23.2.2021).

Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheit und Wirksamkeit des COVID-19-Impfstoffs AstraZeneca. (18.2.2021) <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210218-sicherheit-wirksamkeit-covid-19-impfstoff-astrazeneca-infomationen-pei.html> (abgerufen am 26.2.2021).

Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, Erlich Y. Initial real-world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2. doi: doi.org/10.1101/2021.02.08.21251329.

Robert Koch-Institut. (2021) Andere Maßnahmen zum Gesundheitsschutz in der Pandemie (Stand: 8.1.2021). https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Massnahmen.html#FAQId14994262 (abgerufen am 26.2.2021).

Robert Koch-Institut. (2021b) Mitteilung der STIKO zur COVID-19-Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff (4.3.2021), <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/AstraZeneca-Impfstoff.html> (abgerufen am 5.3.2021).

Rousseau B, Loulergue P, Mir O, Krivine A, Kotti S, Viel E, Simon T, de Gramont A, Goldwasser F, Launay O, Tournigand C. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. Ann Oncol. 2012 Feb;23(2):450-7. doi: 10.1093/annonc/mdr141. Epub 2011 May 16. PMID: 21576285.

Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Beschluss der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Aktualisierung vom 12. März 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/12_21.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 15.3.2021).

Teh BW, Leung VKY, Mordant FL, Sullivan SG, Joyce T, Harrison SJ, Khvorov A, Barr IG, Subbarao K, Slavin MA, Worth LJ. A randomised trial of two 2-dose influenza vaccination strategies for patients following autologous haematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2020 Nov 11:ciaa1711. doi: 10.1093/cid/ciaa1711. Epub ahead of print. PMID: 33175132.

Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, et al. Effectiveness of first dose of covid-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. [Preprint.] 2021. www.ed.ac.uk/files/atoms/files/scotland_firstvaccinedata_preprint.pdf (abgerufen am 11.3.2021).

Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, Muller M, Wallinga J, Gelderblom H, Smit EF. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;104:182-187. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.012. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30368069.

Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. *Nature* (2020) 584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463.