

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Zielgerichtete Therapie bei kritisch kranken
Krebspatient*innen:
Eine multizentrische retrospektive Analyse von
Daten aus dem iCHOP-Register**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Anthea Florentine Storck, BSc.
aus Ratingen

promoviert am 12. Januar 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. B. Böll
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. T. Kammerer

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich abgesehen von der Betreuung durch meinen Doktorvater Herrn Professor Dr. Boris Böll keine Unterstützungsleistungen erhalten. Privatdozent Dr. Dennis Eichenauer war bei der Planung des Projektes und der Auswertung der Daten ebenfalls beteiligt.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde

- durch eigene Recherche retrospektiver elektronischer Patient*innendaten in der Klinik I für Innere Medizin – Hämatologie / Onkologie und Intensivmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Hallek) ergänzt,
- von dem fachgesellschaftsübergreifenden Zusammenschluss
 - der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) und
 - der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN) sowie von
 - den deutschen und österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO / OeGHO)im Register Intensive Care in Hematology and Oncology Patients (iCHOP) im Arbeitskreis „Intensivmedizin in der Hämatologie und Onkologie“ mit Patient*innendaten aus neun Kliniken im deutschsprachigen Raum gebündelt und
- ohne meine weitere Mitarbeit als Gesamtdatensatz zur Bearbeitung der eigenen Fragestellung zur Verfügung gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20. Juli 2025

Danksagung

Die Fertigstellung dieser Doktorarbeit wäre ohne die Unterstützung und das Engagement einiger Personen nicht möglich gewesen, bei denen ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken möchte.

Zunächst möchte ich der Abteilung für Innere Medizin Med I der Uniklinik Köln einen großen Dank aussprechen. Als Doktorandin der Abteilung habe ich mich von den Mitarbeiter*innen stets unterstützt und durch das klinische Setting bei Besprechungen vor Ort motiviert gefühlt.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Professor Dr. Boris Böll. Sein fachliches und statistisches Wissen, seine Erfahrung in wissenschaftlichen Projekten und seine stets optimistische und ermutigende, geduldige Unterstützung waren von immenser Bedeutung für den gesamten Arbeitsprozess. Seine praktischen Tipps und kritischen Inputs, das oftmals sehr schnelle Feedback und die ausführlichen Besprechungen trotz stressigen Klinikalltags haben mich im wissenschaftlichen Denken angetrieben und darin bestärkt, viel Zeit und Kraft in diese Arbeit fließen zu lassen.

An dieser Stelle möchte ich außerdem Privatdozent Dr. Dennis Eichenauer, Professor Dr. Michael Hallek und allen anderen Mitarbeiter*innen der Abteilung danken, die mir mit ihrem Rat in medizinischen Fragestellungen und bezüglich wissenschaftlicher Publikationen zuverlässig zur Seite standen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freund*innen danken. Ihre stetige liebevolle Ermutigung, ihr unbeirrbarer moralischer und auch finanzieller Beistand haben mir während meiner Studienzeit und als Doktorandin unermesslich viel Kraft und Durchhaltevermögen geschenkt.

Insgesamt möchte ich allen danken, die an meinem akademischen Weg teilgenommen haben. Der Abschluss dieses Projektes ist ein lang ersehntes Ziel und ich bin gespannt auf neue Perspektiven im wissenschaftlichen und klinischen Kontext.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Krebspatient*innen auf ITS	10
2.2. Krebstherapien auf ITS	11
2.2.1. Chemotherapie auf ITS	11
2.2.2. Zielgerichtete Therapien auf ITS	13
2.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit	14
3. MATERIAL UND METHODEN	15
3.1. Studiendesign	15
3.2. Studiengenehmigung	16
3.3. Datenerhebung und statistische Analyse	16
4. ERGEBNISSE	18
4.1. Basischarakteristika und Krebstherapie auf ITS	18
4.2. Behandlung auf ITS	22
4.3. Überleben und Prognosefaktoren	23
5. DISKUSSION	27
5.1. Mögliche Limitationen der Studie und Schlussfolgerung	31
6. LITERATURVERZEICHNIS	33
7. ANHANG	38
7.1. Tabelle 1	38
7.2. Tabellenverzeichnis	44
7.3. Abbildungsverzeichnis	44

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
B-ALL	B-Zell-akute lymphoblastische Leukämie
BCR-ABL1	Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1
BMI	Body Mass Index
CA	Karzinom
CD	Cluster of Differentiation
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
CRBN	Cereblon
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GCSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HR	Hazard Ratio
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
iCHOP	Intensive Care in Hematology and Oncology Patients
IQR	Interquartilsbereich
ITS	Intensivstation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPD	Myeloproliferative Erkrankung
MSI-H	Hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NET	Neuroendokriner Tumor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR	Odds Ratio

PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Protein Ligand 1
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SZT	Stammzelltransplantation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Z.n.	Zustand nach
ZT	Zielgerichtete Therapie

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Etwa 20% der Patient*innen auf Intensivstationen (ITS) leiden an einer Krebserkrankung. Die Prognose dieser Patient*innen hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Zusätzlich zu Fortschritten in der intensivmedizinischen Behandlung, ist diese Prognoseverbesserung auch auf zielgerichtete Krebstherapien (ZT) zurückzuführen. Obwohl ZT zunehmend Anwendung finden, gibt es bisher keine umfangreichen Studien über die Anwendung von ZT bei kritisch kranken Krebspatient*innen auf ITS.

Material und Methoden: In dieser multizentrischen Studie analysierten wir klinische Daten einer Kohorte von Krebspatient*innen, die mit ZT auf ITS behandelt wurden. Die gesammelten Daten von neun deutschsprachigen Kliniken wurden aus dem iCHOP-Register extrahiert. Klinische Eigenschaften der Krebspatient*innen, deren Krebstherapien und ihr Überleben wurden untersucht. Mittels Cox Proportional Hazards Regression und Kaplan-Meier-Analysen wurden prognostisch relevante Faktoren ermittelt.

Ergebnisse: Es wurden 1 762 kritisch kranke Krebspatient*innen in die Studie eingeschlossen, von denen 106 (6%) eine Behandlung mit ZT auf ITS erhielten. Das mediane Alter der ZT-Patient*innen war 60 Jahre, am häufigsten (32%) führten respiratorische Gründe zu einer ITS-Aufnahme und zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme lag der mediane Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) Score bei 8. Bei der überwiegenden Mehrheit der ZT-Patient*innen lag eine hämatologische Krebserkrankung zugrunde (81%), zumeist ein Non-Hodgkin Lymphom (42%). 61% der ZT-Patient*innen überlebten den ITS-Aufenthalt und 52% den Krankenhausaufenthalt. Im Vergleich zur Kohorte, welche keine ZT erhielt, waren die ZT-Patient*innen zwar jünger, es lagen jedoch häufiger Risikofaktoren vor, wie die Diagnose von hämatologischen Krebsarten, die Notwendigkeit einer autologen Stammzelltransplantation (SZT) und das Vorliegen progredienter Krebserkrankungen. Trotz dieser Risikofaktoren hatten ZT-Patient*innen ein mindestens gleich langes medianes Überleben als ihre Vergleichskohorte. Das Vorliegen von Patient*innenverfügungen, die Progression der zugrunde liegenden Krebserkrankung, der SOFA Score, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung, Dialysepflichtigkeit und die ITS-Aufenthaltsdauer waren signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert.

Interpretation: Als erste Forschungsarbeit analysiert die vorliegende Studie systematisch die Merkmale und den klinischen Verlauf kritisch kranker Patient*innen mit einer Krebsdiagnose, die eine ZT auf ITS erhielten. Diese unterschieden sich u.a. in Bezug auf eine deutlich höhere Krankheitslast von der Vergleichskohorte. Eine Progression der zugrunde liegenden

Krebserkrankung zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme ist als wichtiger negativer Prognosefaktor in beiden Gruppen besonders hervorzuheben. Trotz ihres erhöhten Risikoprofils hatten ZT-Patient*innen jedoch ein vergleichbares und sogar geringfügig besseres medianes Überleben als Krebspatient*innen ohne ZT auf ITS. Entgegen der Annahme, dass die Verabreichung von Krebstherapien auf ITS nicht empfehlenswert sei, zeigt diese Studie die Umsetzbarkeit und potenziellen Vorteile von ZT für bestimmte Krebspatient*innen auf ITS.

2. Einleitung

Krebs ist nach kardiovaskulären Erkrankungen weltweit die häufigste Todesursache ¹. Laut aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts leben in Deutschland etwa fünf Millionen Menschen mit einer Krebsdiagnose.

Der stärkste nicht beeinflussbare Risikofaktor für die Entwicklung einer Krebserkrankung ist das Alter, da im Laufe der Lebenszeit das Auftreten kanzerogener Genveränderungen in den Körperzellen wahrscheinlicher wird ². Der demografische Wandel bedingt eine stetig wachsende Anzahl älterer Menschen in Deutschland, welche während ihres Lebens mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Krebserkrankung entwickeln und prospektiv eine umfangreiche medizinische Versorgung benötigen werden. Wegen der besseren Überlebensraten und der insgesamt wachsenden Lebenserwartung ist die Prävalenz von Menschen mit diagnostizierter Krebserkrankung so hoch wie nie zuvor ² und aufgrund der zunehmenden Komorbiditäten im Laufe des Alters besteht immer öfter die Notwendigkeit, Krebspatient*innen auf Intensivstationen (ITS) aufzunehmen ³.

2.1. Krebspatient*innen auf ITS

Die Prävalenz von Krebspatient*innen auf ITS hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen ^{3,4}. Aktuelle Arbeiten zur Prävalenz von Krebspatient*innen auf ITS zeigen, dass etwa jede*r vierte kritisch kranke Patient*in mindestens eine Krebsdiagnose aufweist. Zudem ist diese Krebserkrankung zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme in etwa jedem vierten Fall in einem progredienten Stadium. In Kliniken mit Maximalversorgung beträgt die Stichtagsprävalenz von Krebspatient*innen auf ITS insgesamt sogar 30% ⁵. Dies kann als Ausdruck eines Paradigmenwechsel gewertet werden, da die Gesamtprognose von intensivpflichtigen Patient*innen mit einer Krebserkrankung, insbesondere bei Vorliegen einer Beatmungspflichtigkeit, bis in die 1980er Jahre als ungünstig gewertet wurde ^{6,7} und eine intensivmedizinische Behandlung für dieses Patient*innenkollektiv wegen begrenzter Kapazitäten keine Selbstverständlichkeit darstellte ⁸.

Das Überleben von Krebspatient*innen auf ITS hat sich im Laufe der vergangenen Jahrzehnte kontinuierlich verbessert und verbessert sich auch weiterhin ^{3,9-13}. Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Darmon et al. bezifferte die Gesamtmortalität von Krebspatient*innen auf ITS mit 47% bezogen auf den Zeitraum zwischen 2005 und 2015. Interessanterweise konnte hier nach Ausschluss von Störfaktoren festgestellt werden, dass sich die Mortalität Jahr für Jahr verringerte und einen linearen Zusammenhang zum zeitlichen Fortschritt ergab. Derselben Studie zufolge lag die Krankenhausmortalität 2012 noch bei etwa 40% ¹².

Auch in einer Studie von Zampieri et al. ließ sich eine solche Reduktion der Sterblichkeit finden. Hier wurden Daten von 32 096 Krebspatient*innen analysiert, die innerhalb eines Zeitraumes von 8 Jahren (2011-2019) auf verschiedenen ITS in Brasilien behandelt wurden. Die Ergebnisse kritisch kranker Krebspatient*innen verbesserten sich im Laufe der Jahre der Erhebung deutlich, gemessen an einer Reduktion sowohl der ITS-Verweildauer, als auch der Mortalität. Die bereinigte Gesamtsterblichkeit sank dabei um 9,2 %. Die größte Abnahme der Sterblichkeit wurde bei Patient*innen festgestellt, die entweder keine Organunterstützung benötigten (9,6 %) oder lediglich mechanisch beatmet werden mussten (11 %). Die geringste Abnahme der Mortalität zeigte sich bei Patient*innen mit Lungenkrebs und / oder Multiorganversagen ¹³.

In einer Studie von spanischen Kolleg*innen überlebten 30% der Krebspatient*innen auf ITS den Aufenthalt ¹⁴. In anderen Studien zeigte sich für Patient*innen mit soliden Tumoren im Vergleich zu kritisch kranken Patient*innen ohne Krebserkrankung kein Nachteil bezüglich Krankenhausmortalität und Kurzzeitüberleben ^{3,15}.

Als Gründe für das verbesserte Überleben von Krebspatient*innen auf ITS sind u.a. Optimierungen in der medikamentösen Behandlung auf ITS zu nennen, Verbesserungen in der unterstützenden Pflege und in der antiinfektiven Therapie ¹⁰. Schlechte Prognoseergebnisse von kritisch kranken Krebspatient*innen aus der Zeit von vor 1990 können außerdem dazu geführt haben, dass Ärzt*innen in früheren Untersuchungen auf lebensverlängernde Therapien verzichtet haben ¹². Dies kann sich aktuell zugunsten der Patient*innen verändert haben und weiterhin verändern. Für ein gutes Therapieergebnis ist zudem eine intensive Zusammenarbeit eines multidisziplinären ITS-Teams von Intensivmediziner*innen, Onkolog*innen und Hämatolog*innen von immenser Wichtigkeit ^{3,16,17} – eine Tatsache, die mittlerweile stärker anerkannt wird und bereits vielerorts zu organisatorischen Restrukturierungen auf ITS geführt haben dürfte. Ein weiterer wichtiger Grund für die Prognoseverbesserung von Krebspatient*innen ist schließlich der Einsatz neuartiger Krebstherapien, zu denen auch Zielgerichtete Therapien (ZT) zählen ^{5,10,12,18}.

2.2. Krebstherapien auf ITS

2.2.1. Chemotherapie auf ITS

Der Einsatz von Chemotherapie zielt darauf ab, die Proliferation von Krebszellen zu hemmen und / oder Krebszellen zu zerstören. Chemotherapeutische Wirkstoffe, auch Zytostatika genannt, stören die Synthese von DNA und RNA, behindern die Mitose oder gehen kovalente Bindungen mit Proteinen und Nukleinsäuren ein, um so die Zellteilung zu hemmen ¹⁹.

Ein Nachteil von Zytostatika ist ihr unselektiver Effekt auch auf gesunde Zellen, die von Natur aus eine hohe Teilungsrate aufweisen. So kommt es unter Einsatz von Chemotherapie typischerweise zu Fatigue, Übelkeit und Erbrechen. Neben vielen weiteren Symptomen können auch hämatologische, vaskuläre und gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten sowie Alopezie, dermatologische und neurologische Auffälligkeiten, Brustschmerzen und Arrhythmien als Ausdruck einer Kardiotoxizität, eine verminderte Urinproduktion und Ödeme infolge einer Nierenschädigung sowie Ikterus infolge einer Hepatotoxizität ²⁰.

Es gibt eine große Spannbreite bezüglich der Häufigkeit, mit der Chemotherapie bei kritisch kranken Krebspatient*innen eingesetzt wird. Aktuelle Studien zufolge erhalten 6-13 % der Krebspatient*innen während ihres ITS-Aufenthaltes eine Chemotherapie ^{10,18}. Mehr als drei von vier dieser Patient*innen (61-84%) haben eine hämatologische Grunderkrankung ^{19,21}.

Die Verabreichung von Chemotherapie auf ITS erfolgt oftmals notfallmäßig innerhalb kurzer Zeit nach ITS-Übernahme ²¹ als dringliche unmittelbare Maßnahme (94%) und in kurativer Absicht (72%) ²². In etwa jedem zweiten Fall (55%) wird Chemotherapie trotz vorliegender Infektion verabreicht, was nicht selten zu Medikamenteninteraktionen führt sowie zur Notwendigkeit, die Dosis und / oder das Regime anzupassen ²². In Kongruenz zu diesen Ergebnissen hatten hämatologische Patient*innen in einer amerikanischen Studie eine längere ITS- und Klinikverweildauer und einen insgesamt ressourcenintensiveren Aufenthalt, wenn sie eine Chemotherapie erhielten ²³.

Prognostisch ungünstige Faktoren von intensivpflichtigen Krebspatient*innen, die auf ITS eine Chemotherapie erhielten, waren Sepsis, ein erhöhter SOFA-Score zum Zeitpunkt der ITS-Übernahme und ein erhöhter SOFA-Score am Tag der Verabreichung der Chemotherapie ¹⁹. Hajjar et al. zeigten, dass der Einsatz von Chemotherapie bei intensivpflichtigen Krebspatient*innen, die wegen septischen Schocks auf ITS übernommen wurden, mit einem deutlich geringeren Krankenhausüberleben einherging als bei Patient*innen unter Chemotherapie ohne septischen Schock (15% bzw. 73%) ²¹.

Bezüglich des Kurz- und Langzeitüberlebens von intensivpflichtigen Krebspatient*innen, die auf ITS eine Chemotherapie erhalten, kommen mehrere Studien aktuellen Datums zu vergleichbaren Ergebnissen. So lag das ITS- und Krankenhausüberleben bei 75% ²⁴ bzw. 56-68 % ^{21,22,24}, wobei sich das 1-Jahresüberleben von Studie zu Studie deutlich unterschied (25-71%) ^{21,22,24}. In der Studie der amerikanischen Kolleg*innen war der Zusammenhang zwischen Chemotherapie und 1-Jahres-Mortalität knapp nicht signifikant, tendenziell war der Behandlung mit Chemotherapie jedoch mit einem geringeren Überleben vergesellschaftet ²³.

Zusammenfassend gehen aus Studien zur Verabreichung von Chemotherapie bei intensivpflichtigen Krebspatientinnen folgende Ergebnisse hervor:

- Chemotherapie auf ITS wird insbesondere Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen verabreicht ^{19,22}.
- Der Einsatz von Chemotherapie im intensivmedizinischen Setting ist i.d.R. ein ressourcenintensiver Prozess, der eine intensive professionelle Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams erfordert ²².
- Insbesondere für Patient*innen mit einer hämatologischen Krebserkrankung kann die Verabreichung von Chemotherapie potenziell lebensrettend sein, und zwar auch bei gleichzeitig vorliegenden Infektionen oder Organversagen, mit Ausnahme eines septischen Schocks ²⁵.

2.2.2. Zielgerichtete Therapien auf ITS

ZT sind vielfältige Wirkstoffe, die auf molekularer Ebene spezifische Rezeptoren der Krebszellen oder deren Signalwege beeinflussen. Dadurch wird das Krebswachstum gehemmt, während gesunde Körperzellen weitestgehend verschont bleiben ²⁶. Der Einsatz von ZT hat die Wirksamkeit der Behandlung bei vielen soliden und insbesondere vielen hämatologischen Krebsarten erheblich verbessert ^{27,28}. ZT sind heute als alleinige Therapie und in Verbindung mit klassischen Chemotherapien fester Bestandteil in der Behandlung vieler Krebserkrankungen ¹⁸.

Für die Entwicklung einer ZT ist ein präzises Verständnis der molekularen Grundlagen einer malignen Entartung essenziell. Dies zeigt sich am Beispiel des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib, der heute in der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) unverzichtbar ist. CML verursacht eine massive Leukozytenproliferation und verläuft im akuten Stadium ohne Behandlung tödlich ²⁹. In den 1960er Jahren wurde das sogenannte Philadelphia-Chromosom in CML-Zellen entdeckt und beschrieben ³⁰, welches durch die Produktion des Breakpoint Cluster Region Abelson-Tyrosinkinase (BCR-ABL)-Gens die unkontrollierte, für die CML typische Leukozytenproliferation auslöst. Imatinib blockiert das BCR-ABL-Gen effektiv und nebenwirkungsarm ³¹. Zusätzliche Wirkstoffe wie Dasatinib und Nilotinib können die CML-Therapie unterstützen, falls Resistenzen gegen Imatinib auftreten ²⁹. In Deutschland werden jährlich über 12 000 Menschen mit CML diagnostiziert ³². Während die Lebenserwartung von CML-Patient*innen vor der Zulassung von Imatinib bei etwa fünf Jahren lag ³³, haben sie heute durch die tägliche Einnahme einer Tablette Aussicht auf eine normale Lebenserwartung ³⁴.

Durch die Anwendung von ZT können Krebspatient*innen die häufigen und zumeist beschwerlichen Nebenwirkungen von Zytostatika oftmals umgehen. ZT können jedoch in seltenen Fällen heftige und teilweise lebensbedrohliche Symptome auslösen, was

Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist ^{10,35-39}. Bei der Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren und anderen ZT sind diese Nebenwirkungen jedoch bei frühzeitiger Feststellung meistens zuverlässig behandelbar ^{36,40}, was die Wichtigkeit einer engmaschigen Überwachung der Patient*innen nach Verabreichung der Substanzen unterstreicht. In Tabelle 1 (siehe Anhang) sind verschiedene Wirkstoffklassen von ZT aufgeführt, häufig verwendete Präparate zugeordnet und deren Eigenschaften skizziert.

Obwohl ZT mittlerweile in der Standardbehandlung vieler Krebserkrankungen etabliert sind, ist die Anwendung von ZT auf ITS kaum untersucht. Insbesondere wurden Prognosefaktoren und das Überleben von Krebspatient*innen, die auf ITS mit ZT behandelt wurden, bislang nicht systematisch analysiert.

2.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die therapeutischen Optionen für intensivpflichtige Krebspatient*innen haben sich in den letzten Jahren signifikant erweitert. Während früher eine nebenwirkungsreiche Chemotherapie oft die einzige verfügbare medikamentöse Behandlungsmöglichkeit darstellte, kommen heute bei einer stetig steigenden Anzahl von malignen Erkrankungen ZT zum Einsatz ¹⁸. Diese Entwicklung hat das Management von Krebspatient*innen auf ITS grundlegend verändert. Trotz dieses Paradigmenwechsels fehlen bisher systematische Studien, welche die Verabreichung von ZT auf ITS untersuchen und die Merkmale von ZT-Empfänger*innen, deren Überlebensraten und prognostische Faktoren analysieren.

Angesichts dieser Forschungslücke ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine umfassende Analyse der klinischen und epidemiologischen Charakteristika einer großen Kohorte von Krebspatient*innen durchzuführen, die auf ITS mit ZT behandelt wurden. Im Rahmen dieser Analyse wurden die demografischen Daten, die Art der verabreichten Wirkstoffe, die Verweildauer der Patient*innen auf ITS und in der Klinik, sowie prognostisch relevante Faktoren und Überlebensraten der Patient*innen erhoben und ausgewertet. Die Ergebnisse der Patient*innenkohorte, die auf ITS mit ZT behandelt wurden („ZT-Patient*innen“), wurden anschließend mit den Daten einer Kontrollkohorte vergleichend betrachtet, die keine ZT auf ITS erhielten („Nicht-ZT-Patient*innen“). Dabei lag ein besonderes Augenmerk auf den prognostischen Faktoren und dem Überleben der Patient*innen, welche eingehend diskutiert werden.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Daten stammen aus dem multizentrischen Register der Arbeitsgruppe „Intensivmedizin in der Hämatologie und Onkologie“ (Intensive Care in Hematology and Oncology Patients, iCHOP). Der Arbeitskreis iCHOP wurde 2013 auf Initiative der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) mit dem Ziel gegründet, die Zusammenarbeit zwischen Hämatologie-Onkologie und Intensivmedizin zu stärken und die Versorgung kritisch kranker Krebspatient*innen nachhaltig zu verbessern. Dies soll durch die Erforschung der Versorgungssituation sowie die Entwicklung einheitlicher Behandlungsstandards für diese Patient*innen erreicht werden.

Folgende Fachgesellschaften sind an der Initiative iCHOP beteiligt:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)
- Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO)
- Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN)

Das im Rahmen der iCHOP Initiative etablierte Register für Krebspatient*innen auf ITS soll durch systematische Erfassung demographischer und klinischer Daten eine Erforschung klinischer Fragestellungen bei intensivpflichtigen Krebspatient*innen durch multizentrische Analysen ermöglichen. Hierzu wurden an neun deutschen und österreichischen Standorten (Köln, Bonn, Dresden, Essen, Frankfurt an der Oder, Hannover, Jena, München und Wien) Daten von kritisch kranken Krebspatient*innen erfasst ⁴¹ und anonymisiert in die Online-Dokumentationsplattform OpenClinica (OpenClinica LLC und Partner, Waltham, MA, USA) eingepflegt. Einschlusskriterien sind eine nicht länger als fünf Jahre zurückliegende Krebsdiagnose bei erwachsenen Patient*innen und die Aufnahme auf eine Intermediate-Care-Station oder ITS. Geplante postoperative Überwachung wurde als Ausschlusskriterium definiert. Bei Patient*innen mit mehreren Krebsarten wurde die lebensbedrohlichere Diagnose zugrunde gelegt. Wurde im Register mehr als ein ITS-Aufenthalt für eine*n Patient*in dokumentiert, so wurde in der Studie nur der erste Aufenthalt analysiert.

Die hier vorliegende Studie wurde an einem Auszug der Daten des iCHOP Registers durchgeführt, welche von 1. Januar 2014 bis zum Stichtag 14. Juni 2022 in den beteiligten Zentren erhoben wurden.

3.2. Studiengenehmigung

Die Studie wurde gemäß der Prinzipien der Deklaration von Helsinki von Oktober 2013 ⁴² durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Köln genehmigt (#13-380).

Bei Anonymisierung aller Daten und retrospektiver Erfassung bereits erhobener Daten aus elektronischen Patienteninformationssystemen wurde keine Aufklärung der Patient*innen durchgeführt. Alle beteiligten Forscher*innen des iCHOP-Registers erhielten die Genehmigung der Ethikkommissionen ihrer jeweiligen Institutionen gemäß den lokalen Ethikvorschriften.

3.3. Datenerhebung und statistische Analyse

Die gesammelten Informationen umfassten Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Komorbiditäten, den Grund für die ITS-Übernahme, frühere Stammzelltransplantation (SZT), Krebsentität (hämatologisch oder solide), Krebsart, den Remissionsstatus und Informationen zu Patient*innenverfügungen. Weitere Merkmale waren der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme, Beatmung, Einsatz und Dosierung von Katecholaminen, Nierenersatztherapie und angewandte Krebstherapien (ZT, Chemotherapie, Strahlentherapie oder jeweilige Kombinationen). Insbesondere wurden die ZT-Präparate und Wirkstoffklassen erfasst. Abschließend wurde die Verweildauer im Krankenhaus und auf ITS sowie der Überlebensstatus erhoben.

Im Anschluss an den Import der Daten von 1916 Patient*innen erfolgte eine umfassende Plausibilitätsprüfung, bei der die Datensätze auf Vollständigkeit, logische Konsistenz und Wertebereiche überprüft wurden. Unregelmäßigkeiten, wie fehlende Werte oder unrealistische Ausprägungen einzelner Variablen, wurden identifiziert und im wissenschaftlichen Team bewertet. Das daraus resultierende, gemeinsam konsertierte Vorgehen wurde detailliert dokumentiert. Beispielsweise wurden Patient*innen, die fehlende Werte in den Variablen Geschlecht, Alter oder der zugrunde liegenden Krebsdiagnose aufwiesen, aus den Analysen ausgeschlossen. Ebenso wurden Fälle, deren Aufnahme-, Entlass- und Sterbedaten fehlerhaft waren, einzeln betrachtet, deren Daten bereinigt oder die Fälle zensiert. Die Variablen BMI, SOFA-Score, Verweildauer im Krankenhaus und ITS-Verweildauer wurden auf Basis der extrahierten und bereinigten Daten neu berechnet. Fehlende Werte der restlichen Variablen wurden mittels modellbasierter multipler Imputation berücksichtigt, hierzu wurde ein Random-Forest-Algorithmus verwendet ⁴³.

Kategoriale Variablen wurden als Anzahl (Prozent), und kontinuierliche Variablen als Median [Interquartilsbereich (IQR)] aufgeführt. Die auf ITS verabreichte Krebstherapie wurde für die Unterscheidung in zwei Patient*innengruppen zugrunde gelegt (ZT-Kohorte: Patient*innen, die eine ZT erhielten; Nicht-ZT-Kohorte: Patient*innen, die entweder Chemotherapie, Strahlentherapie, eine Kombination aus beidem oder keine Krebstherapie erhielten). Zum Vergleich dieser Patient*innengruppen wurde der Chi-Quadrat-Test oder, falls erforderlich, der exakte Fisher-Test für kategoriale Variablen verwendet, während für kontinuierliche Variablen der Kruskal-Wallis-Rank-Sum-Test genutzt wurde.

Um prognostische Faktoren zu identifizieren, die mit dem Versterben vor der Krankenhausentlassung assoziiert waren, wurden univariate und multivariate Cox-Regressionen durchgeführt. Klinisch relevante Merkmale wurden mittels schrittweiser logistischer Regression, sowohl vorwärts als auch rückwärts, weiter ausgewählt ⁴⁴. Die Ergebnisse werden als Hazard Ratios (Risikoverhältnisse, HRs) und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) dargestellt. Zur Durchführung von Kaplan-Meier-Überlebensanalysen wurden die Patient*innen unterschiedlichen Gruppen zugeordnet, entsprechend der Krebstherapie, die sie auf ITS erhielten.

Alle statistischen Analysen wurden mit R (Version 4.1.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und der RStudio-Software (Version 2023.03.0+386; <https://www.R-project.org/>) durchgeführt. Sämtliche Analysen der vorliegenden Studie waren zweiseitig und p-Werte unter 0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Basischarakteristika und Krebstherapie auf ITS

Für die vorliegende Studie wurde der ITS-Aufenthalt von kritisch kranken Krebspatient*innen erfasst, die zwischen dem 1. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2021 behandelt wurden, und folgende Einschlusskriterien erfüllten: Alter ≥ 18 Jahre, Krebsdiagnose ≤ 5 Jahre vor ITS-Aufnahme, ITS-Aufenthalt nicht zur postoperativen Überwachung, ausreichende und valide Daten.

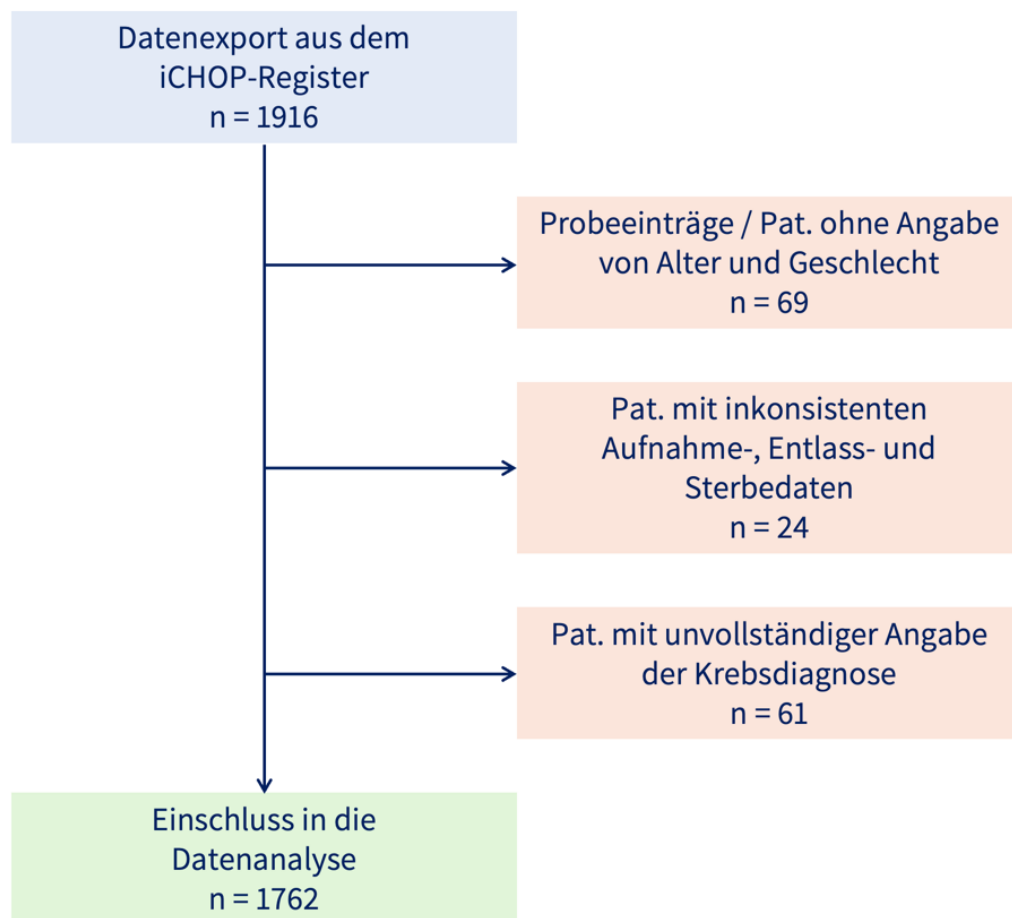


Abbildung 1. Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) Diagramm

Es wurden insgesamt 91 Variablen von 1 916 Patient*innen aus dem iCHOP-Register exportiert (Abbildung 1). 69 Probeeingaben und Daten von Patient*innen ohne Angaben von Alter und Geschlecht wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Daten von 24 Patient*innen mit inkonsistenten Aufnahme-, Entlass- und Sterbedaten und 61 Patient*innen mit unvollständiger oder fehlender Angabe der Krebsdiagnose wurden zensiert. Die Gesamtkohorte umfasste schließlich 1 762 Patient*innen.

Tabelle 2. Basischarakteristika, ITS-Aufenthalt, Verweildauer und Überleben

	ZT-Kohorte N = 106 ^a	Nicht-ZT-Kohorte N = 1 656 ^a	Gesamtkohorte N = 1 762 ^a	p^b
Basischarakteristika zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme				
Alter (Jahre)	60 (48–68)	63 (54–71)	62 (53–70)	0.028
Männliches Geschlecht	68 (64%)	1 044 (63%)	1 112 (63%)	0.8
BMI	25.0 (22.5–28.7)	24.8 (22.2–28.5)	24.8 (22.2–28.7)	0.7
Komorbiditäten	97 (92%)	1 519 (92%)	1 616 (92%)	>0.9
vaskulär	35 (33%)	749 (45%)	784 (44%)	0.014
kardial	31 (29%)	537 (32%)	568 (32%)	0.5
renal	20 (19%)	326 (20%)	346 (20%)	0.8
pulmonal	23 (22%)	387 (23%)	410 (23%)	0.7
Z.n. hämatologischer SZT				0.003
allogen	13 (12%)	312 (19%)	325 (18%)	
autolog	12 (11%)	76 (5%)	88 (5%)	
keine	81 (76%)	1 268 (77%)	1 349 (77%)	
Patient*innenverfügung	12 (11%)	152 (9%)	164 (9%)	0.5
Eigenschaften der zugrunde liegenden Krebsart				
Krebsentität				<0.001
hämatologisch	86 (81%)	919 (55%)	1 005 (57%)	
solide	20 (19%)	737 (45%)	757 (43%)	
Krebsart				<0.001
akute Leukämie	13 (12%)	380 (23%)	393 (22%)	
Non-Hodgkin Lymphom	44 (42%)	324 (20%)	368 (21%)	
Lungenkarzinom	7 (7%)	150 (9%)	157 (9%)	
Tumor des Urogenitaltrakts	1 (1%)	118 (7%)	119 (7%)	
Myelodysplastisches / myeloproliferatives Syndrom	17 (16%)	96 (6%)	113 (6%)	
andere solide Krebsarten	12 (11%)	469 (28%)	481 (27%)	
andere hämatologische Krebsarten	12 (11%)	119 (7%)	131 (7%)	

Tabelle 2 (Fortsetzung). Basischarakteristika, ITS-Aufenthalt, Verweildauer und Überleben

	ZT-Kohorte N = 106 ^a	Nicht-ZT-Kohorte N = 1 656 ^a	Gesamtkohorte N = 1 762 ^a	p^b
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme				<0.001
keine vorherige Krebstherapie	37 (35%)	340 (21%)	377 (21%)	
komplette Remission	12 (11%)	410 (25%)	422 (24%)	
progrediente Krebserkrankung	21 (20%)	214 (13%)	235 (13%)	
andere	36 (34%)	692 (42%)	728 (41%)	
Details der ITS-Aufnahme, ITS-Management und Krebstherapie				
Grund für die ITS-Aufnahme				0.006
respiratorische Ursache	34 (32%)	564 (34%)	598 (34%)	
Schock	9 (8.5%)	272 (16%)	281 (16%)	
Infektion	16 (15%)	251 (15%)	267 (15%)	
neurologische Ursache	22 (21%)	168 (10%)	190 (11%)	
andere Ursache	25 (24%)	401 (24%)	426 (24%)	
SOFA Score	8.0 (5.2–9.0)	7.0 (5.0–9.0)	7.0 (5.0–9.0)	0.3
Beatmung				
Highflow-Sauerstoff	22 (21%)	379 (23%)	401 (23%)	0.6
nicht invasive Beatmung	33 (31%)	423 (26%)	456 (26%)	0.2
invasive Beatmung	65 (61%)	901 (54%)	966 (55%)	0.2
Katecholamine	78 (74%)	1 213 (73%)	1 291 (73%)	>0.9
Nierenersatztherapie	43 (41%)	407 (25%)	450 (26%)	<0.001
Erythrozytentransfusionen	71 (67%)	856 (52%)	927 (53%)	0.002
Thrombozytentransfusionen	52 (49%)	547 (33%)	599 (34%)	<0.001
GCSF	36 (34%)	213 (13%)	249 (14%)	<0.001
Krebstherapie				<0.001
nur ZT	48 (45%)	0 (0%)	48 (3%)	
ZT und CTX	57 (54%)	0 (0%)	57 (3%)	
ZT, CTX und RTX	1 (1%)	0 (0%)	1 (<0.1%)	
nur CTX	0 (0%)	155 (9%)	155 (9%)	
CTX und RTX	0 (0%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	
nur RTX	0 (0%)	9 (0.5%)	9 (0.5%)	
keine	0 (0%)	1 488 (90%)	1 488 (84%)	
Krankenhaus-, ITS-Verweildauer und Überleben				
Krankenhausverweildauer (Tage)	40 (20–64)	26 (11–46)	27 (12–47)	<0.001
ITS-Verweildauer (Tage)	15 (6–29)	5 (2–14)	5 (2–15)	<0.001
Krankenhausüberleben	55 (52%)	822 (50%)	877 (50%)	0.7
ITS-Überleben	65 (61%)	1 013 (61%)	1 078 (61%)	>0.9

^aMedian (IQR), n (%); ^bWilcoxon Rank Sum Test; Pearson's Chi-Quadrat Test; Fisher's Exakt Test

BMI = Body Mass Index, CTX = Chemotherapie, GCSF = Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor, ITS = Intensivstation, RTX = Radiotherapie, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, SZT = Stammzelltransplantation, ZT = Zielgerichtete Therapie

Während des ITS-Aufenthalts erhielt die Mehrheit der Patient*innen (n=1 488, 84%) keine Krebstherapie. Etwa 12% der Patient*innen (n=217) wurden mit Chemotherapie behandelt und eine kleine Gruppe von Patient*innen wurde bestrahlt (n=14, 0,8%). Insgesamt 106 Patient*innen (6%) erhielten eine ZT (ZT-Kohorte), wobei diese in etwa der Hälfte der Fälle mit einer Chemotherapie kombiniert wurde (n=57, 54%).

Die Mehrheit der ZT-Patient*innen (n=59, 56%) wurde mit einer antikörperbasierten ZT behandelt, darunter monoklonale Antikörper und Immunkonjugate. Kinaseinhibitoren wurden bei 22% der Patient*innen eingesetzt und die verbleibenden Patient*innen in der ZT-Kohorte wurden mit verschiedenen Arten von ZT behandelt, am häufigsten mit Proteasominhibitoren (7%) und Immun-Checkpoint-Inhibitoren (6%). Erwartungsgemäß variierte die Art der ZT je nach zugrunde liegender Krebserkrankung (Abbildung 2, Tabelle 3).

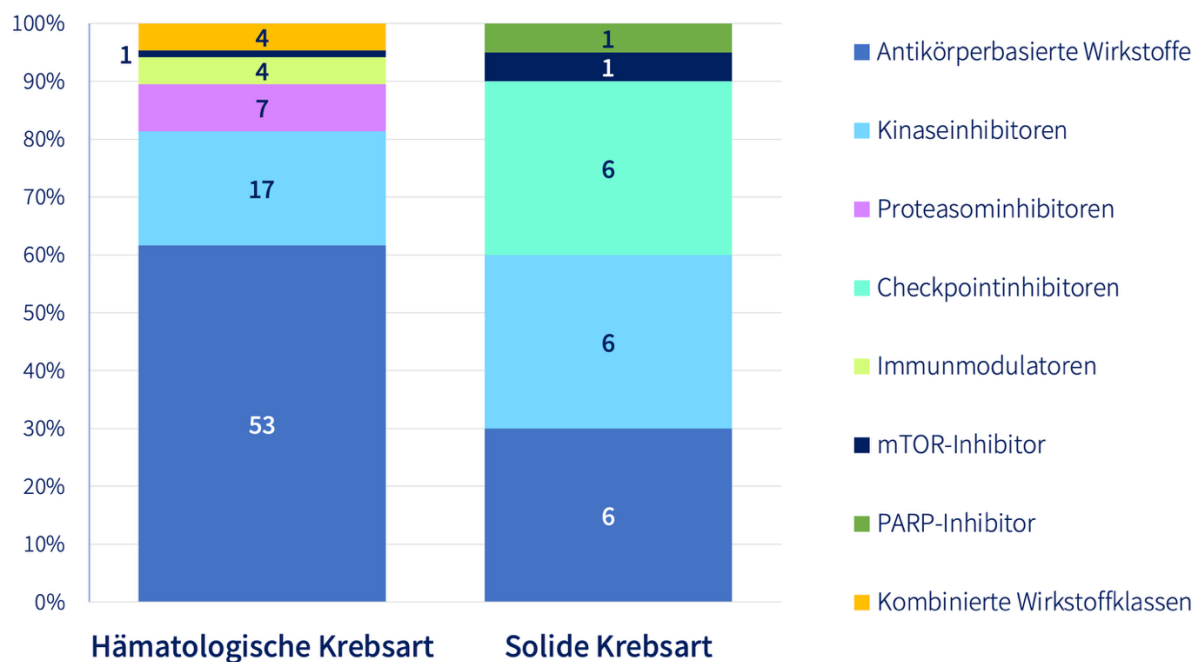


Abbildung 2. Verteilung der zielgerichteten Therapien, die bei Patient*innen mit hämatologischen und soliden Krebsarten angewendet wurden

Im Vergleich zur restlichen Kohorte waren die Patient*innen, die auf ITS eine ZT erhielten, jünger (medianes Alter der ZT-Patient*innen 60 Jahre vs. 63 Jahre in der Nicht-ZT-Kohorte, $p=0.028$) und hatten häufiger eine hämatologische Malignität (81% vs. 55%, $p<0.001$), insbesondere Non-Hodgkin Lymphome (NHL). Entsprechend hatte etwa ein Viertel der Patient*innen der ZT-Kohorte vor der aktuellen ITS-Aufnahme eine SZT erhalten (23%), mit einem höheren Anteil an autologen SZT der ZT-Patient*innen im Vergleich zu den Nicht-ZT-Patient*innen (11% vs. 5%, $p=0.003$). Bemerkenswerterweise hatten etwa 35% der

Patient*innen in der ZT-Kohorte vor ihrer ITS-Aufnahme keine Krebstherapie erhalten. Zudem wies ein größerer Prozentsatz der Patient*innen in der ZT-Kohorte eine fortschreitende Erkrankung auf als in der Nicht-ZT-Kohorte (20% vs. 13%) und die Krebserkrankungen von weniger Patient*innen der ZT-Kohorte waren zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme in vollständiger Remission (11% vs. 25%; $p < 0.001$).

Tabelle 3. Auf ITS verabreichte Wirkstoffe zielgerichteter Therapien

N=106 Wirkstoffe zielgerichteter Therapien		
59	Antikörperbasierte Wirkstoffe	Rituximab (48), Brentuximab (4), Daratumumab (2), Ofatumumab (2), Cetuximab (1), Alemtuzumab (1), Blinatumomab + Brentuximab (1)
23	Kinaseinhibitoren	Imatinib (7), Midostaurin (4), Ibrutinib (3), Erlotinib (2), Ruxolitinib (2), Sorafenib (2), Avapritinib (1), Nilotinib (1), Osimertinib (1)
7	Proteasominhibitoren	Bortezomib (5), Carfilzomib (2)
6	Checkpointinhibitoren	Pembrolizumab (3), Nivolumab (2), Nivolumab + Pembrolizumab (1)
4	Immunmodulatoren	Pomalidomid (1), Revlimid (2), Pomalidomid + Thalidomid (1)
2	mTOR-Inhibitor	Everolimus (2)
1	PARP-Inhibitor	Niraparib (1)
4	Kombinierte Wirkstoffklassen	Bortezomib + Thalidomid (1), Carfilzomib + Elotuzumab (1), Ibrutinib + Venetoclax (1), Idealisib + Obinutuzumab (1)

ITS = Intensivstation, mTOR = Mechanistic Target of Rapamycin, PARP = Poly-ADP-Ribose-Polymerase

4.2. Behandlung auf ITS

Bei Patient*innen ohne ZT wurden 54% invasiv beatmet, und fast drei Viertel der Patient*innen erhielten Katecholamine (73%). Etwa ein Viertel der Nicht-ZT Patient*innen benötigte eine Nierenersatztherapie (26%).

In der ZT-Kohorte war der Anteil an Patient*innen, die eine Bluttransfusion, Granulozyten-Kolonie-Stimulierenden Faktor (GCSF) oder eine Nierenersatztherapie erhielten, signifikant höher als in der Nicht-ZT-Kohorte (Tabelle 2). Tendenziell wurden auch mehr ZT-

Patient*innen invasiv beatmet. Entsprechend ihrer vergleichsweise höheren Behandlungsintensität wurden die ZT-Patient*innen im Durchschnitt länger intensivmedizinisch betreut als Patient*innen in der Nicht-ZT-Kohorte (15 vs. 5 Tage). Folglich war auch ihr Krankenhausaufenthalt im Mittel deutlich länger (40 vs. 26 Tage).

4.3. Überleben und Prognosefaktoren

Die Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtkohorte ergab ein medianes Überleben von 44 Tagen. Das mediane Überleben von ZT-Patient*innen betrug 64 Tage, das von Nicht-ZT-Patient*innen 43 Tage.

Anhand einer multivariablen Cox-Regression wurden unabhängige Faktoren analysiert, die mit der Überlebenszeit von der Krankenhausaufnahme bis zum Tod oder dem letzten Follow-up assoziiert waren. Folgende Faktoren standen mit einem reduzierten Überleben von ZT-Patient*innen in Zusammenhang (Abbildung 3):

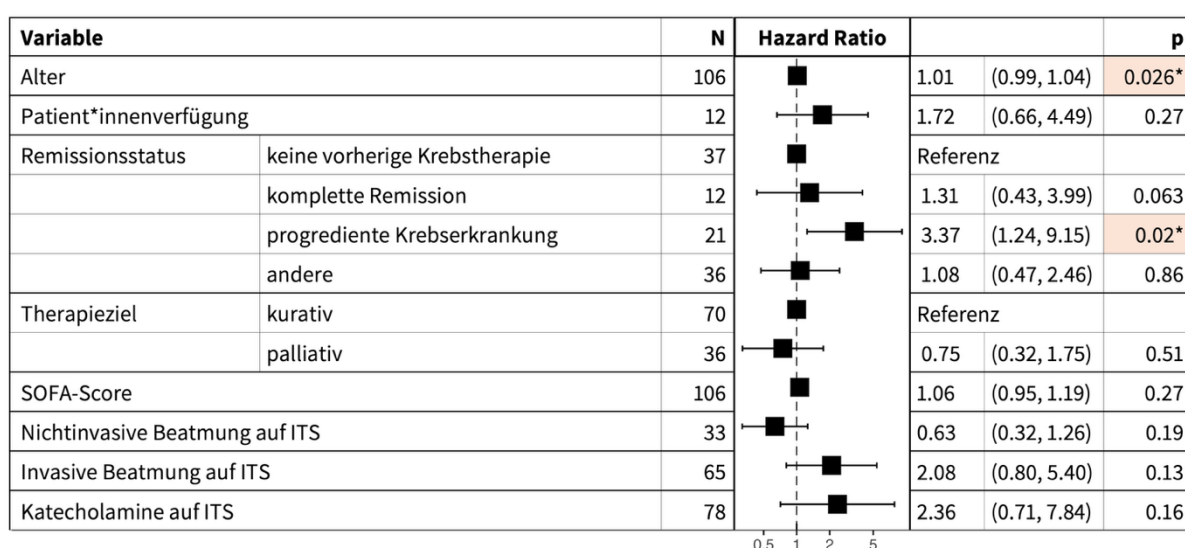


Abbildung 3. Forest Plot der Hazard Ratios aus der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für Faktoren, die mit dem Versterben von Krebspatient*innen assoziiert sind, die auf ITS mit ZT behandelt wurden ab dem Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung

- Alter (HR 1.01 pro zusätzliches Lebensjahr [0.99, 1.04] p=0.026),
- Patient*innenverfügungen (HR 1.72 [0.66, 4.49] p=0.27),
- Krebsprogression zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (HR 3.37 [1.24, 9.15] p=0.02),
- Palliative Behandlung (HR 0.75 [0.32, 1.75], p=0.51)
- SOFA-Score (HR 1.06 [0.95, 1.19], p=0.27),

- Beatmung während der ersten 24 Stunden auf ITS (nichtinvasive Beatmung: HR 0.63 [0.32, 1.26], p=0.19 und invasive Beatmung: HR 2.08 [0.80, 5.40], p=0.13) und
- Katecholamine (HR 2.36 [0.71, 7.84] p=0.16)

In der Gesamtkohorte waren alle oben aufgelisteten Faktoren signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert (Abbildung 4), zudem eine Nierenersatztherapie (HR 1.22 [1.02, 1.47], p=0.027), die ITS-Verweildauer (HR 1.00 [1.00, 1.01], p=0.017) und die Länge des Krankenhausaufenthalts (HR 0.96 [0.96, 0.97], p<0.001) (Daten nicht gezeigt).

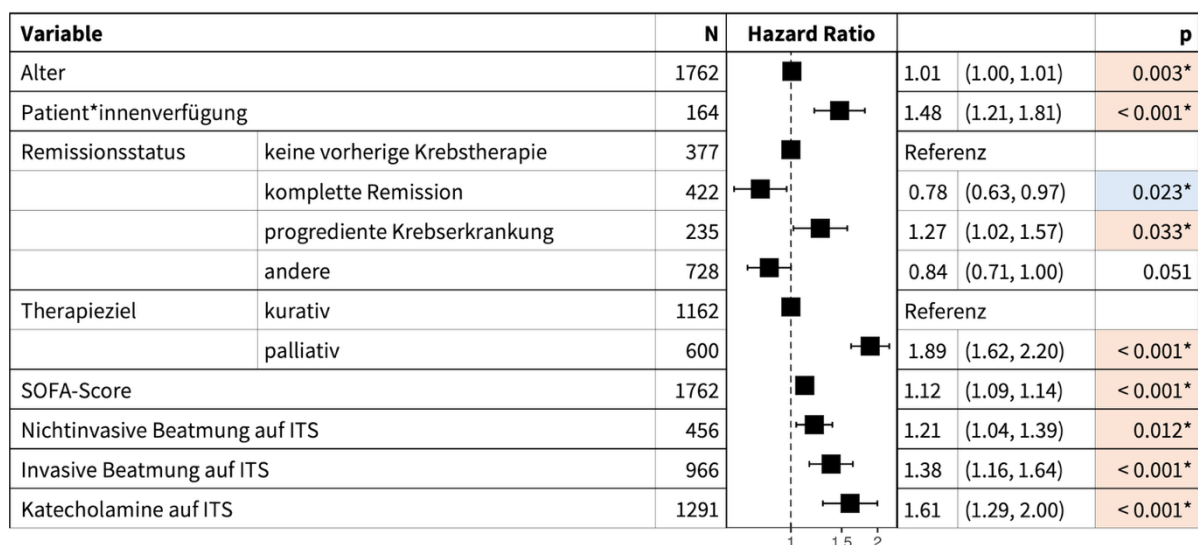


Abbildung 4. Forest Plot der Hazard Ratios aus der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für Faktoren, die mit dem Versterben von intensivpflichtigen Krebspatient*innen assoziiert sind ab dem Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung

Im Vergleich der Überlebenszeiten beider Kohorten zeigte sich ein tendenziell längeres Überleben der ZT-Patient*innen gegenüber den Nicht-ZT-Patient*innen (64 vs. 43 Tage; p=0.061; Abbildung 5). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im ITS- und Krankenhausüberleben zwischen den ZT- und Nicht-ZT-Patient*innen (Tabelle 2).

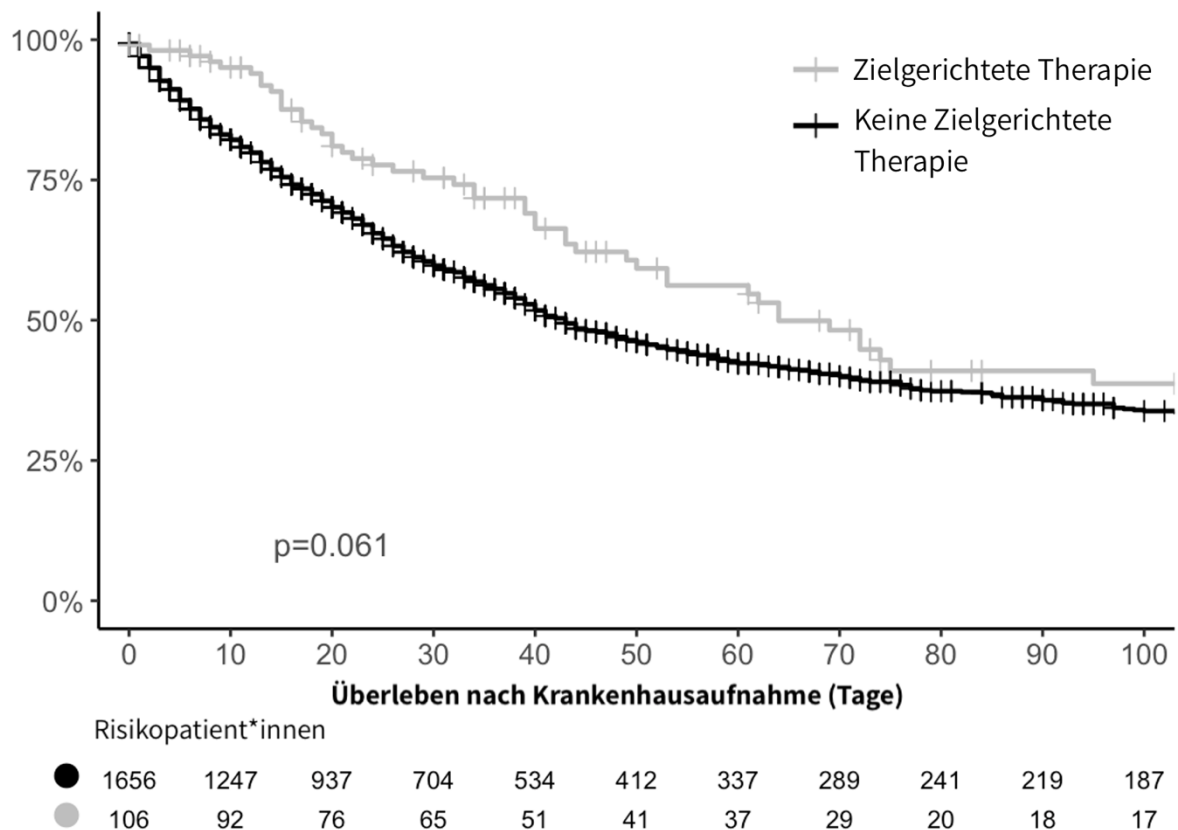


Abbildung 5. Kaplan-Meier-Überlebenskurven von intensivpflichtigen Krebspatient*innen, die auf ITS mit ZT behandelt wurden (n=106; graue Linie) und die auf ITS keine ZT erhielten (n=1656; schwarze Linie)

In den ersten 40 Tagen nach Krankenhausaufnahme zeigten sich für Patient*innen, die auf ITS eine Kombination aus ZT und Chemotherapie erhielten, geringfügig höhere Überlebensraten als für Patient*innen anderer Krebstherapieregime (Abbildung 6). Des Weiteren ergab die Analyse, dass ZT-Patient*innen, die eine Kombination aus ZT und Chemo- oder Strahlentherapie erhielten, im Vergleich zu anderen Patient*innen eine insgesamt mindestens gleichwertige Überlebensrate aufwiesen (Abbildung 6, Abbildung 7).

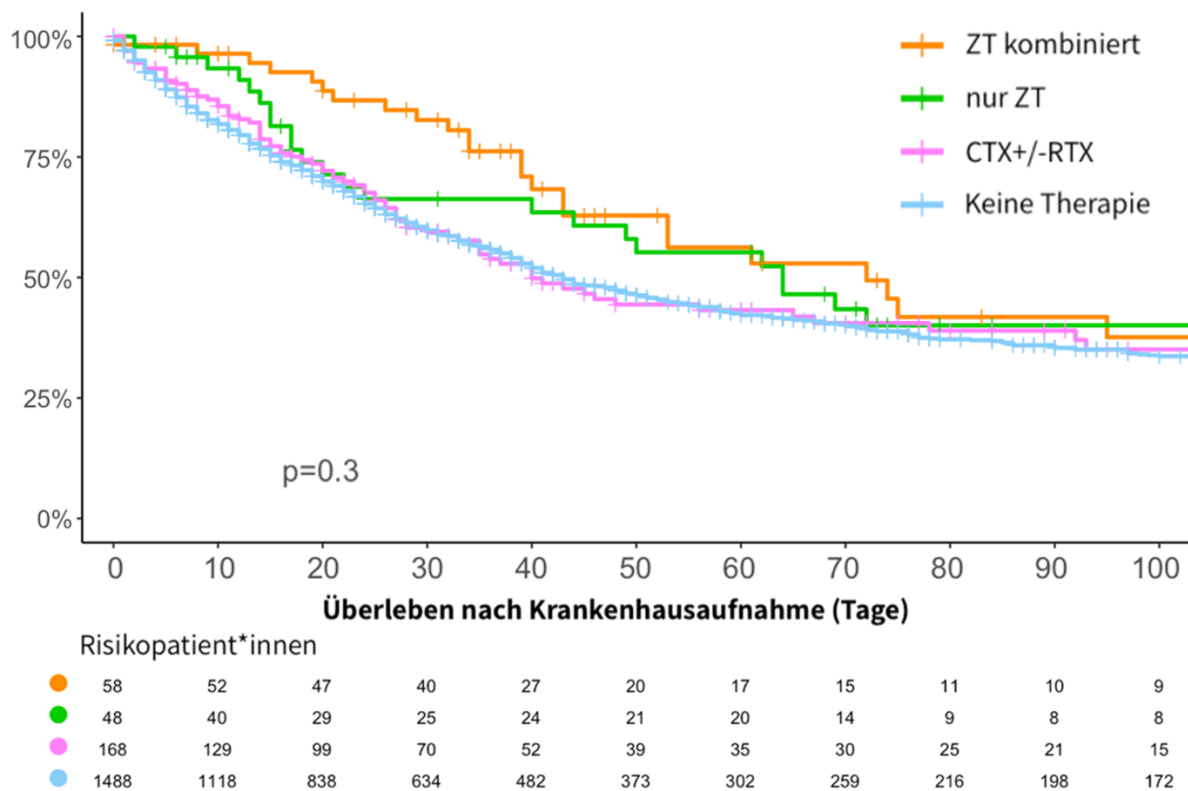


Abbildung 6. Kaplan-Meier-Überlebenskurven von intensivpflichtigen Krebspatient*innen, die auf ITS mit einer Kombination von ZT und Chemotherapie behandelt wurden (n=58; orangefarbene Linie), die auf ITS nur mit ZT behandelt wurden (n=48; grüne Linie), die auf ITS mit einer Kombination aus Chemotherapie und / oder Strahlentherapie behandelt wurden (n=168; pinke Linie) und die auf ITS keine Krebstherapie erhielten (n=1488; blaue Linie)

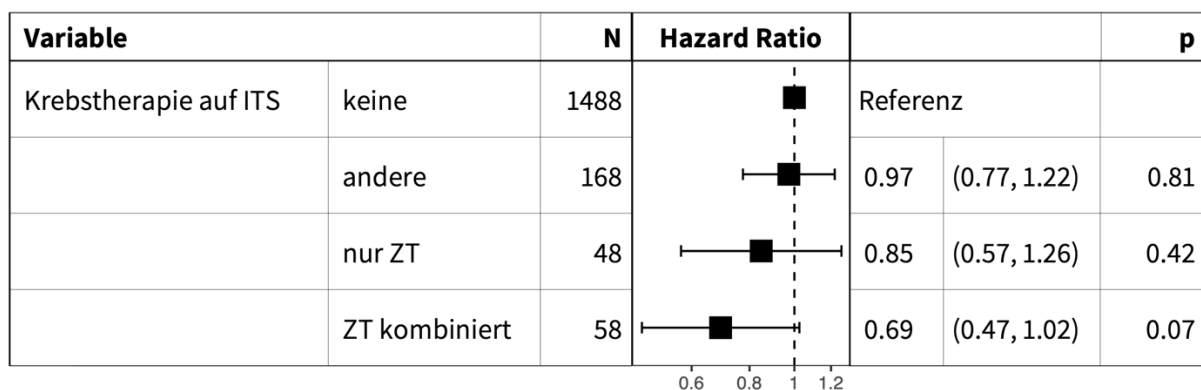


Abbildung 7. Forest Plot der Hazard Ratios aus der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für Krebspatient*innen, die auf ITS unterschiedliche Krebstherapien erhielten. Dargestellt ist die Assoziation der unterschiedlichen Krebstherapieregimes mit dem Gesamtüberleben der Patient*innen

5. Diskussion

Die Prognose von Patient*innen auf ITS mit einer Krebserkrankung hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert, unter anderem aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit neuer zielgerichteter Krebstherapien (ZT). Bisher fehlten jedoch umfassende Analysen, welche klinische Charakteristika, den Krankheitsverlauf auf ITS, Prognosefaktoren sowie das Überleben von intensivpflichtigen Krebspatient*innen untersuchen, die auf ITS mit ZT behandelt wurden.

Die vorliegende multizentrische Analyse einer österreichisch-deutschen Kohorte soll diese Forschungslücke schließen. Zentralen Ergebnisse dieser Studie sind:

1. 6% (N=106) der 1762 untersuchten intensivpflichtigen Krebspatient*innen erhielten während ihres ITS-Aufenthalts eine ZT.
2. ZT-Patient*innen unterschieden sich von Nicht-ZT-Patient*innen hinsichtlich mehrerer Merkmale, wie Alter, Krebserkrankung sowie Verweildauer auf ITS und im Krankenhaus. ZT-Patient*innen waren zwar jünger, es lagen jedoch häufiger Risikofaktoren vor, wie die Diagnose von hämatologischen Krebsarten, die Notwendigkeit einer SZT und das Vorliegen einer progredienten Krebserkrankung.
3. Trotz dieser prognostisch ungünstigen Merkmale zeigten sich bei ZT-Patient*innen im Vergleich zu Nicht-ZT-Patient*innen mindestens gleichwertige Überlebensraten.

Die Basischarakteristika der Gesamtkohorte unserer Analyse stimmen weitgehend mit den Ergebnissen früherer Studien überein, was auf eine vergleichsweise repräsentative Stichprobe der hier vorliegenden Kohorte hindeutet. Mit einem Medianalter von 60 Jahren und einem Anteil von 63% männlichen Patienten waren die ZT-Patient*innen unserer Studie in einem ähnlichen Bereich der in früheren Untersuchungen beschriebenen Kohorten. So lag das mediane Lebensalter von Krebspatient*innen auf ITS in zuvor erhobenen Analysen zwischen 53 und 73 Lebensjahren ^{5,12,14,45} und der Anteil männlicher Patienten überstieg zumeist 50% ^{5,12,14,45-47}.

In der hier vorgelegten Studie hatten 92% aller Patient*innen zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme Komorbiditäten. Vaskuläre, kardiale, renale und pulmonale Komorbiditäten lagen in unserer Gesamtkohorte bei jeweils mindestens 20% der Patient*innen vor. Eine der wenigen Vergleichsstudien, die Komorbiditäten von Krebspatient*innen auf ITS untersuchte, identifizierte Diabetes als häufigste Komorbidität (16%), gefolgt von COPD und Niereninsuffizienz (jeweils 11% und 10%) ¹². Ein direkter Vergleich zwischen den Analysen ist nicht möglich, da Komorbiditäten in unserer Studie kategorial erfasst wurden. Eine insgesamt

mindestens so große Komorbiditätslast unserer Studienkohorte im Vergleich zu der früherer Studienkohorten könnte durch den hohen Anteil an hämatologischen Patient*innen in unserer Studienkohorte bedingt sein, da hämatologische Patient*innen im Vergleich zu Patient*innen mit soliden Tumoren oft eine höhere Komorbiditätslast aufweisen^{45,47}. Munshi et al. erhoben in ihrer prospektiven Kohortenstudie Daten von 414 Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen, die zwischen 2018 und 2020 auf kanadischen ITS behandelt wurden. Da die ZT-Kohorte der vorliegenden Analyse zum Großteil hämatologische Krebserkrankungen aufwies, eignet sich die Studie der kanadischen Kolleg*innen gut als Referenz. So waren die ZT-Patient*innen unserer Studie zu einem geringeren Anteil mit allogenen SZT (12% vs. 27%), jedoch ähnlich häufig mit autologen SZT (11-12%) vor dem ITS-Aufenthalt behandelt worden, als die Patient*innen in der Vergleichsstudie⁴⁷. Die niedrigere Rate an allogenen SZT könnte auf eine strengere Patient*innenselektion im deutschsprachigen Raum zurückzuführen sein, da diese Verfahren, insbesondere bei Patient*innen mit Vorerkrankungen, schwerwiegende Risiken wie eine Graft-versus-Host-Erkrankung bergen.

Die Verteilung von soliden und hämatologischen Krebserkrankungen von ITS-Patient*innen variiert in der Literatur. In bisherigen Studien ergaben sich Prävalenzen von 10-35% für intensivpflichtige Patient*innen mit hämatologischen Krebsarten bezogen auf die Gesamtkohorte intensivpflichtiger Krebspatient*innen^{5,13,14}. Abweichend von diesen Ergebnissen hatten in unserer Gesamtkohorte 57% der Patient*innen eine hämatologische Krebserkrankung. Die Abweichungen in der Verteilung der Krebsarten in unserer Studie im Vergleich zu anderen Analysen lassen sich durch den Kontext der Datenerhebung und die Methodik erklären. So sind die an der Datenerhebung unserer Studie beteiligten Zentren auf hämatologische Erkrankungen spezialisiert, sodass eine höhere Quote an hämatologischen Patient*innen nicht verwunderlich ist. Auch die Berücksichtigung von Patient*innen, die postoperativ auf ITS überwacht wurden, steigert die Prävalenz von Patient*innen mit soliden Tumoren in den früheren Analysen. Zudem sind im intensivmedizinischen Setting Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen besonders häufig Adressat*innen von Krebstherapien, so auch von ZT. Dies erklärt den hohen Anteil an Patient*innen mit hämatologischen Krebsarten in der ZT-Kohorte der vorliegenden Studie (81%).

Häufige Gründe für eine Aufnahme von Krebspatient*innen auf ITS sind respiratorische und kardiovaskuläre Erkrankungen, postoperative Überwachung, Sepsis und insbesondere septischer Schock^{4,5,14,45}. Diese Indikationen zur intensivstationären Behandlung sind bei intensivpflichtigen Patient*innen mit soliden und hämatologischen Krebsarten ähnlich^{5,14,45,47}. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind mit den früheren Befunden gut vereinbar.

In der Prävalenzstudie von Kochanek et al. hatten intensivpflichtige Krebspatient*innen zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme einen mittleren SOFA-Score von 6⁵. In unserer Studie lag der SOFA-Score für die Gesamtkohorte bei 7 und für die ZT-Kohorte bei 8. Die höheren Werte in unserer Studie sind vermutlich auf den höheren Anteil an Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen zurückzuführen. So zeigten frühere Analysen bereits, dass intensivpflichtige Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen im Vergleich zu solchen mit soliden Krebsarten eine höhere Krankheitslast aufweisen, gemessen am Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II)-Score und dem Charlson Comorbidity Index (CCI)^{14,45,47}. Auch wenn diese beiden Scores nicht direkt mit dem SOFA-Score vergleichbar sind, deuten die Ergebnisse auf einen größeren Schweregrad der Erkrankung bei Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen hin.

Fast jede*r zweite Krebspatient*in erhält auf ITS eine invasive oder nichtinvasive Beatmung^{4,5,12,14,45}, mit der oftmals bereits am ersten Tag nach der ITS-Übernahme begonnen wird¹⁴. Mehrere Studien zeigten, dass der Anteil an mechanisch beatmeten Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen auf ITS höher ist als bei Patient*innen mit soliden Tumoren^{45,46}. Der Analyse von Ferreyro et al. zufolge wurden 37% der intensivpflichtigen Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen invasiv beatmet⁴⁶. In unserer Studie war der Anteil der invasiv beatmeten Patient*innen höher als in früheren Analysen und betrug 61% in der ZT-Kohorte und 54% in der Nicht-ZT-Kohorte.

Katecholamine wurden in zuvor publizierten Studien bei 34-50% der kritisch kranken Krebspatient*innen verabreicht^{4,5,12,45} und in 6-27% der Fälle wurden Nierenersatzverfahren eingesetzt^{12,14,45}. Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen werden auf ITS tendenziell häufiger mit Katecholaminen (51% vs. 33%)⁴⁵, Nierenersatzverfahren (14% vs. 6%)⁴⁵ und Chemotherapie (16% vs. 2%)¹⁴ behandelt als Patient*innen mit soliden Tumoren. In unserer Analyse war der Einsatz von Katecholaminen (73% in der Gesamtkohorte, 74% in der ZT-Kohorte) und Nierenersatzverfahren (26% in der Gesamtkohorte, 41% in der ZT-Kohorte) höher als in früheren Studien. Dies spiegelt den höheren Anteil an Organversagen der Patient*innen unserer Studie im Vergleich zu früheren Untersuchungen wider. Der höhere Anteil an Nierenersatzverfahren bei ZT-Patient*innen im Vergleich zu Nicht-ZT-Patient*innen könnte darüber hinaus zumindest teilweise durch ein häufigeres Vorkommen eines Tumorlyse-Syndroms bei hämatologischen Malignomen erklärt werden.

Zwischen 6% und 13% der Krebspatient*innen erhielten in früheren Untersuchungen während ihres ITS-Aufenthalts eine Chemotherapie^{10,18} und mehr als die Hälfte dieser Patient*innen hatte eine hämatologische Grunderkrankung (61-84%)^{19,21,22}. In der vorliegenden Studie erhielten 12% der Patient*innen insgesamt eine chemotherapeutische Behandlung auf ITS,

insofern sind unsere Ergebnisse mit denen früherer Studien vergleichbar. Etwa 6% der Patient*innen der vorliegenden Studie erhielten ZT, wobei in der Gruppe der ZT-Patient*innen etwa jede*r zweite Patient*in (54%) mit einer Kombinationstherapie von Chemotherapie und ZT behandelt wurde. Obwohl der Anteil der ZT-Patient*innen gering erscheint, wird der Einsatz von ZT angesichts der rasanten Entwicklungen in der ZT-Forschung und der wachsenden Verbreitung bereits zugelassener ZT-Medikamente aller Voraussicht nach steigen.

Im deutschsprachigen Raum beträgt die mediane Verweildauer von Krebspatient*innen im Krankenhaus schätzungsweise etwa 13 Tage (IQR 4–26) und auf ITS 5 Tage (IQR 2–14) ⁵. Im Vergleich dazu verbrachten die Patient*innen unserer Gesamtkohorte mehr als doppelt so viele Tage im Krankenhaus (27 Tage, IQR 12–47), was sich durch methodische Unterschiede erklären lässt. Die mediane ITS-Verweildauer stimmt dagegen mit den Ergebnissen der früheren Studie nahezu überein (5 Tage, IQR 2–15, Tabelle 2). Mit Blick auf die Verweildauer im Krankenhaus und auf ITS traten in der vorliegenden Studie deutliche Unterschiede zwischen ZT-Kohorte und Nicht-ZT-Kohorte auf. So lag die mediane Verweildauer von ZT-Patient*innen im Krankenhaus bei 40 Tagen (IQR 20–64) und auf ITS bei 15 Tagen (IQR 6–29, Tabelle 2). Wie in Tabelle 2 dargestellt, wurden ZT-Patient*innen in unserer Studie häufiger mit einer progredienten Krebserkrankung auf ITS aufgenommen und benötigten während ihres ITS-Aufenthalts deutlich häufiger eine Nierenersatztherapie, Bluttransfusionen und GCSF als Patient*innen der Nicht-ZT-Kohorte. Die längeren Krankenhaus- und ITS-Aufenthalte der ZT-Patient*innen stehen somit im Einklang mit den übrigen Ergebnissen unserer Analyse.

Die Überlebensraten von Patient*innen unter ZT auf ITS sind bisher kaum systematisch erfasst worden. Eine aktuelle Analyse von Urbino et al. untersuchte klinische Merkmale und die Mortalität von Patient*innen mit B-Zell-akuter lymphoblastischer Leukämie (B-ALL), die nach einer Behandlung mit dem bispezifischen Antikörper Blinatumomab lebensbedrohliche Komplikationen entwickelten. Dazu wurden die Daten von 116 Patient*innen ausgewertet, von denen zehn lebensbedrohliche Komplikationen wie beispielsweise ein Zytokinfreisetzungssyndrom, ein immun-effektorzellassoziertes Neuro-toxizitätssyndrom oder eine Sepsis entwickelten. Acht dieser Patient*innen wurden auf eine ITS aufgenommen. Alle acht intensivpflichtigen Patient*innen überlebten und konnten die Behandlung fortsetzen. Es wurde in dieser Studie über drei Todesfälle berichtet von Patient*innen, die nicht auf ITS behandelt worden waren ³⁹.

Unsere Studie zeigte, dass ZT-Patient*innen ein vergleichbares Überleben hatten wie Patient*innen ohne ZT-Behandlung auf ITS. Während ZT-Patient*innen “kränker“ waren,

deutlich ressourcenintensivere Behandlungen erhielten und längere stationäre Aufenthalte hatten, resultierte eine mindestens gleich hohe Überlebenswahrscheinlichkeit der ZT-Patient*innen verglichen mit Patient*innen ohne ZT-Behandlung auf ITS (Krankenhausüberleben von ZT-Patient*innen vs. Nicht-ZT-Patient*innen: 52% vs. 50%, ITS-Überleben jeweils 61%). Wie auch die zuvor beschriebene Studie von Urbino et al. zeigen diese Ergebnisse, dass die Anwendung von ZT auf ITS machbar ist und das Überleben begünstigen kann.

Folgende prognostisch bedeutsame Faktoren, die in unserer Studie statistisch signifikant waren, wurden bereits von anderen Studien identifiziert:

- Alter ^{47,48},
- Progrediente Krebserkrankung bei Krankenhausaufnahme ⁴⁷⁻⁵⁰,
- Beatmung während der ersten 24 Stunden auf ITS ¹⁴ und
- Einsatz von Katecholaminen und Nierenersatztherapie als Ausdruck von Organversagen ⁵¹.

Die prognostische Relevanz der Faktoren Patient*innenverfügungen, palliative Behandlung, SOFA-Score, ITS- sowie Krankenhaus-Verweildauer für intensivpflichtige Krebspatient*innen der ZT- sowie der Nicht-ZT-Kohorte wurden zuvor nicht berichtet, sind aber durchweg plausibel als Hinweis auf eine höhere Krankheitslast oder spiegeln Begrenzungen der geplanten Therapie wider.

5.1. Mögliche Limitationen der Studie und Schlussfolgerung

Eine mögliche Limitation dieser Studie besteht in der retrospektiven Erfassung der Daten. So ließen sich genauere Angaben zum konkreten ITS-Aufnahmegrund, zur individuellen Krebsanamnese und zu vorherigen Krebstherapien aus den vorliegenden Daten nicht vollständig und detailliert rekonstruieren. Eine mögliche weitere Limitation ist die Kohortengröße der ZT-Patient*innen (n=106), wenngleich diese Kohorte in einer multizentrischen Erhebung die bisher detaillierteste und größte Analyse zu dieser Fragestellung ist. Dennoch sollte die vorliegende Analyse durch weitere Studienkohorten ergänzt werden, um eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtheit aller intensivpflichtigen Patient*innen unter ZT zu bestätigen.

ZT-Patient*innen wiesen im Vergleich zu denjenigen ohne ZT-Behandlung auf ITS eine höhere Prävalenz von Risikofaktoren auf, demzufolge die Aufenthalte von ZT-Patient*innen

auf ITS und im Krankenhaus deutlich länger waren. Auffällig ist, dass die Prognosen der ZT-Gruppe und der Nicht-ZT-Gruppe trotz dieser Differenz durchaus vergleichbar sind.

Zusammenfassend zeigt diese Studie die Machbarkeit und potenzielle Vorteile von ZT im intensivmedizinischen Setting.

6. Literaturverzeichnis

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* 2021; **127**(16): 3029-30.
2. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, et al. Krebs in Deutschland für 2019/2020. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 15.07.2025).
3. Lueck C, Beutel G. [Cancer patients in the intensive care unit]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2021; **116**(2): 104-10.
4. Böll B, Kochanek M, Eichenauer DA, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M. [Intensive care management of cancer patients]. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; **147**(13): 850-5.
5. Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Russ K, et al. Prevalence of cancer patients in German intensive care units. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; **115**(4): 312-9.
6. Snow RM, Miller WC, Rice DL, Ali MK. Respiratory Failure in Cancer Patients. *JAMA* 1979; **241**(19): 2039-42.
7. Hauser MJ, Tabak J, Baier H. Survival of patients with cancer in a medical critical care unit. *Arch Intern Med* 1982; **142**(3): 527-9.
8. Schuster DP. Everything that should be done--not everything that can be done. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(3): 508-9.
9. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med* 2017; **43**(9): 1366-82.
10. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Schellongowski P, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *CA Cancer J Clin* 2022; **72**(1): 78-93.
11. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 2011; **1**(1): 5.
12. Darmon M, Bourmaud A, Georges Q, et al. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. *Intensive Care Med* 2019; **45**(7): 977-87.
13. Zampieri FG, Romano TG, Salluh JIF, et al. Trends in clinical profiles, organ support use and outcomes of patients with cancer requiring unplanned ICU admission: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021; **47**(2): 170-9.
14. Canton-Bulnes ML, Jimenez-Sanchez M, Alcantara-Carmona S, et al. Determinants of mortality in cancer patients with unscheduled admission to the Intensive Care Unit: A prospective multicenter study. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2022; **46**(12): 669-79.
15. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009; **13**(1): R15.

16. Kiehl MG, Beutel G, Böll B, et al. Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol* 2018; **97**(7): 1271-82.
17. Shimabukuro-Vornhagen A. Intensive Care Unit Organization and Interdisciplinary Care for Critically Ill Patients with Cancer. *Crit Care Clin* 2021; **37**(1): 19-28.
18. Zhong L, Li Y, Xiong L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther* 2021; **6**(1): 201.
19. Bernard J, Vacheron CH, Vantard N, et al. Outcome and factors associated with mortality in patients receiving urgent chemotherapy in the ICU: A retrospective study. *J Crit Care* 2023; **78**: 154399.
20. Skeel RT, Khleif SN. Handbook of Cancer Chemotherapy: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
21. Hajjar LA, Park CH, Fukushima JT, et al. Chemotherapy in the intensive care unit patient: A friend or a foe? *Journal of Clinical Oncology* 2014; **32**(suppl 15): e20722.
22. Kanji S, MacLean E, Rashid FJ, et al. Chemotherapy in the Intensive Care Unit: An Evaluation of Context and Outcomes. *Can J Hosp Pharm* 2020; **73**(4): 279-87.
23. Pastores SM, Goldman DA, Shaz DJ, et al. Characteristics and outcomes of patients with hematologic malignancies receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Cancer* 2018; **124**(14): 3025-36.
24. Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Ann Hematol* 2014; **93**(10): 1629-36.
25. Moors I, Pene F, Lengline E, Benoit D. Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2015; **21**(6): 559-68.
26. Kim JA. Targeted therapies for the treatment of cancer. *Am J Surg* 2003; **186**(3): 264-8.
27. Soria JC, Blay JY, Spano JP, Pivot X, Coscas Y, Khayat D. Added value of molecular targeted agents in oncology. *Ann Oncol* 2011; **22**(8): 1703-16.
28. Min HY, Lee HY. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp Mol Med* 2022; **54**(10): 1670-94.
29. Claudiani S, Apperley JF. The argument for using imatinib in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; **2018**(1): 161-7.
30. Hungerford DA. The Philadelphia Chromosome and Some Others. *Annals of Internal Medicine* 1964; **61**(4): 789-93.
31. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol* 2016; **91**(1): 50-8.
32. Sauße S, Kohlbrenner K, Vogelmann T, Schubert T. Incidence, Prevalence, and Real-World Treatment Patterns in Chronic Myeloid Leukemia: Results from a Population-Representative German Claims Data Analysis. *Oncology Research and Treatment* 2022; **45**(7-8): 400-7.
33. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. *Oncology (Williston Park)* 1999; **13**(2): 169-80; discussion 81, 84.

34. Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, Hoglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* 2016; **34**(24): 2851-7.
35. Assoun S, Lemiale V, Azoulay E. Molecular targeted therapy-related life-threatening toxicity in patients with malignancies. A systematic review of published cases. *Intensive Care Med* 2019; **45**(7): 988-97.
36. Pistone A, Durieux V, Grigoriu B, Meert AP. Management of Acute Complications of Targeted Therapy in Patients With Cancer: A Review of Cases Managed in ICU. *J Intensive Care Med* 2019; **34**(6): 435-48.
37. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; **4**(12): 1721-8.
38. Meert AP, Toffart AC, Picard M, et al. When targeted therapy for cancer leads to ICU admission. RETRO-TARGETICU multicentric study. *Bull Cancer* 2022; **109**(9): 916-24.
39. Urbino I, Lengline E, Valade S, et al. Life-threatening complications and intensive care unit management in patients treated with blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Crit Care* 2024; **28**(1): 14.
40. d'Hargues Y, Prinz J, Godel P, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, Böll B. [Diagnosis and treatment of immune-related adverse events during checkpoint inhibitor therapy in intensive care medicine]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; **115**(4): 281-5.
41. Probst L, Schalk E, Liebrechts T, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care* 2019; **7**: 41.
42. WMA. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (zuletzt abgerufen am 15.07.2025).
43. Stekhoven DJ, Bühlmann P. MissForest--non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics* 2012; **28**(1): 112-8.
44. Marhuenda Y, Morales D, del Carmen Pardo M. Information criteria for Fay–Herriot model selection. *Computational Statistics & Data Analysis* 2014; **70**: 268-80.
45. Asdahl PH, Christensen S, Kjaersgaard A, Christiansen CF, Kamper P. One-year mortality among non-surgical patients with hematological malignancies admitted to the intensive care unit: a Danish nationwide population-based cohort study. *Intensive Care Med* 2020; **46**(4): 756-65.
46. Ferreyro BL, Scales DC, Wunsch H, et al. Critical illness in patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study. *Intensive Care Med* 2021; **47**(10): 1104-14.
47. Munshi L, Dumas G, Rochweg B, et al. Long-term survival and functional outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: a Canadian multicenter prospective study. *Intensive Care Med* 2024; **50**(4): 561-72.

48. Ostermann M, Ferrando-Vivas P, Gore C, Power S, Harrison D. Characteristics and Outcome of Cancer Patients Admitted to the ICU in England, Wales, and Northern Ireland and National Trends Between 1997 and 2013. *Crit Care Med* 2017; **45**(10): 1668-76.
49. Azoulay E, Mokart D, Pene F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 2013; **31**(22): 2810-8.
50. Gheerbrant H, Timsit JF, Terzi N, et al. Factors associated with survival of patients with solid Cancer alive after intensive care unit discharge between 2005 and 2013. *BMC Cancer* 2021; **21**(1): 9.
51. de Vries VA, Muller MCA, Arbous MS, et al. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care. *Crit Care Med* 2019; **47**(2): e120-e8.
52. Kroschinsky F, Stolzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017; **21**(1): 89.
53. Cerny T, Borisch B, Introna M, Johnson P, Rose AL. Mechanism of action of rituximab. *Anti-Cancer Drugs* 2002; **13**: S3-S10.
54. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; **6**(1): e2014007.
55. Carter J, Tadi P. Erlotinib. StatPearls. Treasure Island (FL); 2024.
56. Gong L, Giacomini MM, Giacomini C, Maitland ML, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: sorafenib pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2017; **27**(6): 240-6.
57. Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J Cancer* 2017; **8**(3): 410-6.
58. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2019; **37**(22): 1946-55.
59. Robak P, Robak T. Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies: 15 Years Later. *Drugs R D* 2019; **19**(2): 73-92.
60. Kubickova Besse L, Pour L, Sedlářiková L, Hajek R, Sevcikova S. Proteasome inhibitors—Molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2014; **18**.
61. Wang L, Wang N, Yan Z, Huang Z, Fu C. Chapter 32 - Peptide and peptide-based drugs. In: Yu B, Li N, Fu C, eds. *Privileged Scaffolds in Drug Discovery*: Academic Press; 2023: 795-815.
62. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immunomodulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2013; **54**(4): 683-7.
63. De SK. Chapter 4 - Targeted therapy: small molecules. In: De SK, ed. *Medicines for Cancer*: Elsevier; 2023: 205-411.

64. Capozzi M, Caterina I, De Divitiis C, et al. Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Activity, resistance and how to overcome it. *Int J Surg* 2015; **21** Suppl 1: S89-94.
65. Saksena R, Wong ST. Clinical evidence of the efficacy of everolimus and its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2013; **5**: 27-35.
66. Escudier B, Thompson JA. Mechanism of action of everolimus in renal cell carcinoma. *Medical Oncology* 2009; **26**(1): 32-9.
67. Monk BJ, Gonzalez-Martin A, Buckley L, et al. Safety and management of niraparib monotherapy in ovarian cancer clinical trials. *Int J Gynecol Cancer* 2023; **33**(6): 971-81.
68. Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities. *Gynecol Oncol* 2018; **149**(1): 214-20.
69. Gelbe Liste - Online-Datenbank für Arzneimittel. Medizinische Medien Informations GmbH. <https://www.gelbe-liste.de/datenbanken> (zuletzt abgerufen am 15.07.2025).

7. Anhang

7.1. Tabelle 1

Tabelle 1. ZT- Wirkstoffklassen mit Beispielen und jeweiligen Eigenschaften

	Zielstrukturen	Mechanismen	Indikationen*	Nebenwirkungen	
Antikörperbasierte Wirkstoffe					
Rituximab	CD20	Rituximab bindet an CD20-positive Zellen, wodurch Komplement-vermittelte und antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und somit der Zelltod von Krebszellen ausgelöst wird. Zusätzlich bewirkt die Bindung strukturelle Veränderungen und eine erhöhte Empfindlichkeit der Krebszellen gegenüber Chemotherapie.	CLL, NHL	Zytokin-Release-Syndrom	52,53
Cetuximab	EGFR	Cetuximab blockiert die ligandengekoppelte Phosphorylierung von EGFR, dessen Signalweg Zellprozesse wie Differenzierung, Proliferation, Migration, Angiogenese und Apoptose reguliert. Wachstum und Ausbreitung von Krebszellen werden somit gehemmt.	Kolorektales CA, Plattenepithel-CA der Kopf-Hals-Region	Diarrhö, Exantheme	52,53

Blinatumomab	CD3/CD19	Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper, der auf der einen Seite an CD19 auf der Oberfläche von B-Zellen (und B-Zell-Tumoren) bindet und auf der anderen Seite an CD3 auf der Oberfläche von T-Zellen. Durch die enge Verbindung werden die T-Zellen aktiviert und die Krebszellen zerstört.	B-Vorläufer-ALL	Zytokin-Release-Syndrom, Neuro- und Hepatotoxizität	39,52,53
--------------	----------	---	-----------------	---	----------

Kinaseinhibitoren					
Imatinib	BCR-ABL1	Imatinib blockiert die BCR-ABL-Tyrosinkinase, die durch eine abnorme Fusion des BCR-Gens und des ABL-Gens entsteht und für die CML charakteristisch ist. Durch diese Blockade werden proliferative Signale verhindert, was zur Apoptose der leukämischen Zellen führt.	ALL, chronische eosinophile Leukämie, CML, GIST, MDS, MPD	Pleura- und Perikardergüsse	52,54
Erlotinib	EGFR	Erlotinib bindet an die intrazelluläre Portion des EGFR und führt dadurch zur Hemmung der EGFR-Tyrosinkinase-Aktivität, was die Phosphorylierung von Tyrosinresten unterbindet. Dadurch werden Differenzierung, Proliferation und Angiogenese von Krebszellen gestört.	NSCLC, Pankreas-CA	Exantheme, Diarrhö, gastrointestinale Blutungen oder Perforation	52,55

Sorafenib	cKit/FLT3/ RET/PTC/ VEGFR-1/2/3/ PDGFR-β	Sorafenib adressiert als Multikinaseinhibitor zahlreiche Serin- / Threonin- und Tyrosinkinase-Enzyme in verschiedenen onkogenen Signalwegen. Die Hemmung dieser Kinasen führt zur Blockade von Signalwegen, die für die Proliferation von Krebszellen sowie für die Angiogenese notwendig sind.	HCC, Nierenzell-CA, Schilddrüsen-CA	Kardiotoxizität	18,52,56
-----------	---	--	--	-----------------	----------

Checkpointinhibitoren					
Ipilimumab	CTLA-4	Ipilimumab blockiert CTLA-4, einen wichtigen negativen Regulator der antitumoralen T-Zell-Antwort. Durch die Blockade von CTLA-4 potenziert sich die zytotoxische T-Zell-Aktivität, wodurch Krebszellen leichter erkannt und zerstört werden können.	Kolorektales CA, Melanom, Nierenzell- CA, NSCLC, Pleuramesotheliom	Diarrhö, Kolitis	37,52,56
Nivolumab	PD-1	Nivolumab und Pembrolizumab blockieren die Interaktion zwischen PD-1 auf T-Zellen und PD-L1 auf Krebszellen. Diese Blockade hebt die immununterdrückende Wirkung des PD- 1/PD-L1-Signalwegs auf, sodass eine T-	Hodgkin-Lymphom, Melanom, Nierenzell- CA, NSCLC, Plattenepithel-CA der Kopf-Hals-Region, Urothel-CA	Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis	37,52,57

Pembrolizumab		Zell-vermittelten Immunantwort gegen Krebszellen aktiviert und verstärkt wird.	siehe Nivolumab, zusätzlich: Adeno-CA des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, biliäres CA, Endometrium-CA, Mamma-CA, Ösophagus-CA, CA mit MSI-H oder dMMR, Zervix-CA	Hypophysitis, Hepatitis, Polyarthrit	
---------------	--	--	--	--------------------------------------	--

Proteasominhibitoren					
Bortezomib	26S-Proteasom	Bortezomib und Carfilzomib hemmen die proteasom-vermittelte Proteolyse, wodurch polyubiquitinierte, falsch gefaltete und beschädigte Proteine in der Krebszelle akkumulieren. Dies verursacht eine Stressreaktion im endoplasmatischen Retikulum, die den programmierten Zelltod (Apoptose) der Krebszelle einleitet.	Multiples Myelom, Mantelzelllymphom	Periphere Neuropathie	58-60
Carfilzomib	20S-Proteasom		Multiples Myelom	Kardiotoxizität	58,61

Immunmodulatoren					
Pomalidomid	CRBN	Pomalidomid, Lenalidomid und Thalidomid erzielen drei Effekte:	Multiples Myelom	Venöse Thrombose	36,62,63

Lenalidomid	• <u>Antiproliferative Wirkung</u>: Sie degradieren die für die Krebszellproliferation wichtigen Zielproteine durch die Bindung an CRBN. Dies bewirkt den Wachstumsstillstand und die caspaseabhängige Apoptose der Krebszellen. • <u>Immunmodulation</u>: Sie hemmen die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-α durch Monozyten und steigern die Aktivität von T-Zellen und natürlichen Killerzellen, wodurch eine verstärkte Immunantwort gegen Krebszellen induziert wird. • <u>Antiangiogenese</u>: Durch die Hemmung von TNF-α verhindern sie die Expression von endothelialen Integrinen, die für die Angiogenese notwendig sind und hemmen so das Krebswachstum.	Mantelzell-Lymphom, MDS, Multiples Myelom	Venöse und arterielle Thrombose	
Thalidomid		Multiples Myelom	Venöse und arterielle Thrombose, Arrhythmie	
mTOR-Inhibitor				
Everolimus	mTORC1	Everolimus blockiert mTORC1, welches die Signale von Wachstumsfaktoren und Nährstoffen verarbeitet. Dadurch wird die	Mamma-CA, NET, Nierenzell-CA	Stomatitis, Infektionen, nicht-

64-66

64-66

		Produktion von Proteinen gehemmt, die Wachstum, Teilung, Stoffwechsel und Angiogenese der Krebszellen ermöglichen. Ebenso wird die Reaktion von Gefäßendothelzellen auf VEGF gehemmt, was die Angiogenese unterdrückt.		infektiöse Pneumonie
PARP-Inhibitor				
Niraparib	PARP	Niraparib hemmt die enzymatische Aktivität von PARP, einer Polymerase, ohne deren Aktivität Krebszellen durch die Akkumulation von DNA-Schäden und PARP-DNA-Komplexen zugrunde gehen.	Ovarial-CA	Thrombozytopenie, ^{67,68} Anämie

* gemäß „Gelbe[r] Liste“ ⁶⁹

ALL = akute lymphatische Leukämie, BCR-ABL1 = breakpoint cluster region-abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, CA = Karzinom, CD = cluster of differentiation, CLL = chronische lymphatische Leukämie, CML = chronische myeloische Leukämie, CRBN = Cereblon, CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, dMMR = Mismatch-Reparatur-Defizienz, DNA = Desoxyribonukleinsäure, EGFR = epidermal growth factor receptor, GIST = gastrointestinaler Stromatumor, HCC = hepatozelluläres Karzinom, MDS = myelodysplastisches Syndrom, MPD = myeloproliferative Erkrankung, MSI-H = hochgradige Mikrosatelliteninstabilität, mTOR = mechanistic target of rapamycin, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, NET = neuroendokriner Tumor, NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PARP = Poly-ADP-Ribose-Polymerase, PD-1 = programmed cell death protein 1, PD-L1 = programmed cell death protein ligand 1, VEGF = vascular endothelial growth factor

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	ZT- Wirkstoffklassen mit Beispielen und jeweiligen Eigenschaften
Tabelle 2	Basischarakteristika, ITS-Aufenthalt, Verweildauer und Überleben
Tabelle 3	Auf ITS verabreichte Wirkstoffe zielgerichteter Therapien

7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) Diagramm
Abbildung 2	Zielgerichtete Therapien je nach Krebsentität der Patient*innen
Abbildung 3	Standardisierte Hazard Ratios in Bezug auf die Mortalität von ZT-Patient*innen nach Krankenhauseinweisung
Abbildung 4	Standardisierte Hazard Ratios in Bezug auf die Mortalität der Gesamtkohorte nach Krankenhauseinweisung
Abbildung 5	Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens in zwei Therapiekohorten
Abbildung 6	Kaplan-Meier-Schätzung des Überlebens in vier Therapiekohorten
Abbildung 7	Standardisierte Hazard Ratios verschiedener Krebstherapie-Kohorten nach Krankenhauseinweisung

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Teilergebnisse dieser Dissertation sind im Einverständnis mit dem Betreuer zur Veröffentlichung eingereicht und publiziert worden:

Storck, A., Beutel, G., Kochanek, M. *et al.* Targeted antineoplastic therapy in critically ill cancer patients: a multicenter analysis of the iCHOP registry. *Ann Hematol* 2025; **104**: 2937-2946. <https://doi.org/10.1007/s00277-025-06400-3>