

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

Evaluation der prognostischen Aussagefähigkeit von APACHE II, SAPS II und SOFA Scores bei hämatologisch-onkologischen PatientInnen in Neutropenie

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

vorgelegt von
Marc Christian Edner
aus Siegburg

promoviert am 06. Juni 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. M. Kochanek
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. B. Gathof

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 Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. med. Matthias Kochanek, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Frau PD Dr. med. Isabelle Suarez, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Frau Ingrid Becker, IMSB, Universität zu Köln

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.

Die Grundlage für den in dieser Arbeit genutzten Datensatz bildete die Dokumentation der intensivmedizinischen Verläufe der internistischen Intensivstation 4B der Uniklinik Köln sowie die Messergebnisse des Zentrallaboratoriums der Uniklinik Köln, welche durch das jeweils zugehörige medizinische Personal ohne meine Mitarbeit erhoben und dokumentiert wurde.

Die Dateneingabe in Microsoft Access erfolgte zu 50% durch die anderen Mitglieder der NeuroSep-Arbeitsgruppe Frau Frederike Stuthmann, Frau Tanja Levkovich und Herrn Fabian Bauer sowie zu 50% durch mich.

Die weitere Bearbeitung und Vorbereitung des Datensatzes in Microsoft Excel und SPSS erfolgte durch mich ohne fremde Hilfe.

Die statistische Auswertung wurde durch Frau Ingrid Becker (Diplommathematikerin), Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln, begleitet und betreut.

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 verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.11.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt allen voran meinem Doktorvater Matthias Kochanek, zum einen für die Überlassung des Promotionsthemas, zum anderen aber vor allem für sein großes Engagement, seine Geduld und seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft, die immer kurzfristig möglichen hilfreichen Gespräche, Tipps und Anregungen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

In besonderem Maße möchte ich mich zudem bei meiner Betreuerin Isabelle Suarez bedanken, die für mich bei allen Fragen und Problemen eine große Hilfe und Unterstützung war und stets ein offenes Ohr und ermunterndes Wort für mich hatte.

Darüber hinaus danke ich Frau Ingrid Becker aus dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik für ihre Anregungen sowie Unterstützung bei der statistischen Umsetzung dieser Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Mascha, deren Rat, Kritik und Motivation mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr geholfen haben.

Danke sagen möchte ich auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester, die mich bei meinem Werdegang als auch in der Zeit der Verfassung dieser Arbeit immer unterstützt haben, sei es durch aufmunternde Worte, Anregungen und Kritik oder einfach durch ihre Anwesenheit.

Meinem Großvater Gerhard Edner gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	12
2.1. KrebspatientInnen in der Intensivmedizin	12
2.2. Solide Tumoren	14
2.3. Hämatologische Malignome	14
2.4. Aufnahmegründe	16
2.5. Sepsis	17
2.5.1. Sepsis-2 Definition	17
2.5.2. Sepsis-3 Definition	18
2.5.3. Epidemiologie	19
2.6. Neutropenie	19
2.6.1. Sepsis bei PatientInnen in Neutropenie	21
2.7. Scores	22
2.7.1. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)	23
2.7.2. Simplified Acute Physiologic Score II (SAPS II)	23
2.7.3. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)	24
2.7.4. Scores in der hämato-onkologischen Intensivmedizin	24
2.8. Prädiktoren	25
2.9. Ökonomische Aspekte	27
2.10. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	28
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1. PatientInnenauswahl	29
3.1.1. Einschlusskriterien	29
3.1.2. Ausschlusskriterien	29
3.2. Datenerhebung	29

3.3.	Fehlende Daten oder nicht erhebbare Daten	30
3.4.	APACHE II	30
3.4.1.	Körpertemperatur	32
3.4.2.	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	32
3.4.3.	Oxygenierung	32
3.4.4.	Serum Kreatinin	32
3.4.5.	Glasgow Coma Scale	33
3.4.6.	Serum Hydrogencarbonat	33
3.5.	SAPS II	33
3.5.1.	Urinausscheidung	34
3.6.	SOFA	35
3.6.1.	Atmung	35
3.7.	Statistik	35
3.7.1.	Deskriptive Statistik	35
3.7.2.	Inferentielle Statistik	36
3.7.3.	Receiver Operating Characteristic	37
3.7.4.	Cut-Off Bestimmung	37
3.7.5.	Logistische Regression	38
4.	ERGEBNISSE	40
4.1.	Deskriptive Statistik	40
4.1.1.	PatientInnencharakteristika	40
4.1.2.	Infektion und Sepsis	42
4.1.3.	Scores	44
4.1.4.	Vital- und Laborparameter	44
4.1.5.	Intensivmedizinische Maßnahmen und Transfusionen	45
4.2.	Outcome	45
4.3.	Inferentielle Statistik	45
4.3.1.	Scores	45
4.3.2.	Receiver Operating Characteristic	47
4.3.3.	Cut-Off Bestimmung	48
4.3.4.	PatientInnencharakteristika	49
4.3.5.	Hämato-onkologische Grunderkrankung	50
4.3.6.	Sepsis und Infektionsfokus	51

4.3.7.	Aufnahmegrund und Organversagen	52
4.3.8.	Vitalparameter und Laborparameter	53
4.3.9.	Intensivmedizinische Maßnahmen und Transfusionen	53
4.3.10.	Multiple logistische Regression	54
5.	DISKUSSION	58
5.1.	Outcome	58
5.2.	Scores	60
5.2.1.	Area Under the Curve	61
5.2.2.	Cut-Off	63
5.3.	Chronische Krankheitsparameter	65
5.3.1.	Grunderkrankung, Krankheitsstadium und Vorerkrankungen	65
5.3.2.	Stammzelltransplantation und Graft-versus-Host-Disease	66
5.3.3.	Vorerkrankungen	67
5.4.	Akute Krankheitsparameter	68
5.4.1.	Aufnahmegrund und Multiorgandysfunktion	68
5.4.2.	Vital- und Laborparameter	68
5.4.3.	Intensivmedizinische Maßnahmen	69
5.4.4.	Transfusionen	71
5.4.5.	Infektion und Sepsis	72
5.5.	Indikationsstellung für eine intensivmedizinische Behandlung	73
5.6.	Limitationen	77
5.7.	Fazit	78
6.	LITERATURVERZEICHNIS	80
7.	ANHANG	95
7.1.	Abbildungsverzeichnis	109
7.2.	Tabellenverzeichnis	110

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
ADH	Antidiuretisches Hormon
AF	Atemfrequenz
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe (Score)
ARDS	Acutes Respiratory Distress Syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
ARV	Akutes respiratorisches Versagen
ATRA	all-trans retinoic acid (all-trans-Retinsäure)
AUC	Area Under the Curve
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CRP	C-reaktives Protein
DRG	Diagnosis Related Groups
FFP	Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma)
FiO ₂	fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstofffraktion)
GCS	Glasgow Coma Scale (Glasgow Coma Score)
GCP	Good Clinical Practice
GI	gastrointestinal
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat (Bicarbonat)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IQR	Interquartilsabstand
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (unabhängige gemeinnützige Organisation)
KG	Körpergewicht
LODS	Logistic Organ Dysfunction Score
LR+	positive Likelihood-Ratio
LR-	negative Likelihood-Ratio
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
Max	Maximale/r
Min	Minimale/r
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score
mPAP	mean pulmonary arterial pressure (mittlerer pulmonal-arterieller Druck)
MPM	Mortality Probability Models Score
Mrd.	Milliarden
NAS	Nursing Activity Score
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	non-invasive Ventilation (nicht-invasive Beatmung)
NPV	negative predictive value (negativer prädiktiver Wert)
NYHA	New York Heart Association (Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz)
p _a CO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _A O ₂	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
p _{atm}	atmosphärischer Druck
PCT	Procalcitonin
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoff-Protonen-Konzentration in wässriger Lösung

p _{H₂O}	Wasserdampfdruck bei Körpertemperatur 37° Celsius
PICS	Post-intensive Care Syndrom
p _i O ₂	inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck
PPV	positive predictive value (positiver prädiktiver Wert)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
qSOFA	quickSOFA
ROC	Receiver Operating Characteristic
RQ	Respiratorischer Quotient
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SBP	systolischer Blutdruck
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TACO	transfusion-associated circulatory overload
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TRALI	transfusion-associated lung injury
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

1. Zusammenfassung

Im Zuge der weltweit steigenden Fallzahlen für Krebsneuerkrankungen und des fortschreitenden demographischen Wandels benötigen immer mehr kritisch kranke KrebspatientInnen im Rahmen ihrer Erkrankung und Therapie eine intensivmedizinische Behandlung. PatientInnen in Neutropenie, einer zur Immunschwäche führenden Verminderung von Abwehrzellen im Blut, stellen hierbei eine besonders vulnerable Gruppe dar. In der Vergangenheit wurden diese PatientInnen aufgrund sehr hoher Mortalitätsraten nur zögerlich aufgenommen, im Zuge verbesserter Überlebenschancen hat hier jedoch ein Umdenken stattgefunden. Dennoch fehlen weiterhin klare prognostische Marker zur Entscheidungshilfe bei der Therapiezielfindung. Etablierte intensivmedizinische Scores wurden bei neutropenischen KrebspatientInnen bisher nicht ausreichend evaluiert. In der hier vorgelegten Studie wurden 146 PatientInnenverläufe der internistischen Intensivstation der Uniklinik Köln daraufhin analysiert, ob die Krankheitsschwere-Scores APACHE II, SAPS II und SOFA in der Lage sind, die Gruppe der neutropenischen KrebspatientInnen korrekt zu charakterisieren. Im positiven Fall sollte darüber hinaus ein jeweiliger Cut-Off Punktwert mit hoher Spezifität und hohem positivem Vorhersagewert bestimmt werden, um die PatientInnen sicher zu identifizieren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit versterben würden. Im untersuchten PatientInnenkollektiv lag die Intensivstationsmortalität bei 37%. Circa ein Drittel der Studienpopulation war weiblich, das Alter lag bei 57 Jahren im Median und die mediane Liegedauer auf Intensivstation betrug 7 Tage. Bei 91,1% der Fälle handelte es sich um hämatologische PatientInnen, bei 8,9% um onkologische PatientInnen. Alle drei Scores waren in der Lage, Überlebende von Verstorbenen zu unterscheiden, in der ROC-Analyse betrug die AUC für APACHE II 0,68, für SAPS II 0,72 und für SOFA 0,73. Die weiteren Analysen zeigten, dass jedoch keiner der Scores über eine hinreichende Aussagefähigkeit bezüglich der Mortalität bei neutropenischen KrebspatientInnen verfügte. Nach multipler logistischer Regression zeigten sich ein respiratorischer Aufnahmegrund bzw. eine invasive Beatmung, ein mittlerer arterieller Blutdruck <65 mmHg, eine allogene Stammzelltransplantation und ein hoher CRP-Wert als unabhängige Risikofaktoren für ein Versterben auf der Intensivstation.

2. Einleitung

Weltweit gehört Krebs zu den größten medizinischen und gesundheitspolitischen Herausforderungen der heutigen Zeit.¹ Im Jahr 2020 wurden circa 19,1 Millionen neue Krebsfälle diagnostiziert, im selben Jahr verstarben schätzungsweise 10 Millionen Menschen an Krebs. Kalkulationen für das Jahr 2040 gehen von einer weltweiten Steigerung auf circa 28,4 Millionen jährliche Krebsneuerkrankungen aus.² In Nordamerika und Europa bilden Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache³ und verursachen in Europa 44,1% der vorzeitigen Tode.⁴ In den letzten Jahrzehnten hat sich das Langzeitüberleben von KrebspatientInnen verbessert.^{5,6} Aktuell machen Überlebende einer onkologischen Erkrankung bis zu fünf Prozent der US-Bevölkerung aus.⁷ Allein durch die Reduktion des Nikotinkonsums sowie frühere Krebserkennung und Behandlung ist die Krebs-assoziierte Sterberate in den USA von 1991 bis 2018 um 31% gesunken.⁷ Global gesehen nehmen Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen jedoch weiter zu, was zum einen durch das Bevölkerungswachstum sowie die Alterung der Bevölkerung und zum anderen durch die erhöhte Prävalenz von Risikofaktoren bedingt ist, welche mit einer Verbesserung der sozioökonomischen Situation verbunden sind.^{2,8,9} Der Anstieg der absoluten Zahlen krebsassoziierter Sterbefälle kann auch durch eine sinkende krebsassozierte Mortalität nicht ausgeglichen werden.^{8,10,11} Durch ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen aufgrund von Infektionen oder der Toxizität ihrer Behandlung haben KrebspatientInnen eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine intensivmedizinische Behandlung zu benötigen.¹²⁻¹⁴ Hierbei ist die Sepsis neben dem Tumorprogress einer der führenden Gründe für das Versterben von PatientInnen mit hämato-onkologischer Erkrankung.¹⁵⁻¹⁷

2.1. KrebspatientInnen in der Intensivmedizin

Krebserkrankungen bilden keine homogene Gruppe hinsichtlich ihrer Prognose, solide Tumoren haben im Vergleich zu hämatologischen Erkrankungen oft eine geringe Mortalität und auch innerhalb der jeweiligen Gruppen ist die Prognose abhängig von Art und Stadium sehr variabel.¹⁸ Schätzungsweise müssen fünf bis zehn Prozent aller KrebspatientInnen aufgrund eines lebensbedrohlichen Krankheitszustands intensivmedizinisch behandelt werden.¹⁹⁻²² In der aktuellen Literatur machen KrebspatientInnen zwischen 13,5 und 24% der Aufnahmen auf europäischen Intensivstationen aus, was jeder vierten bis achten Aufnahme entspricht.²³⁻²⁶

Tabelle 1: Spezifische Komplikationen von KrebspatientInnen nach Schellongowski²⁷

Gehäuft bei KrebspatientInnen auftretende Komplikationen	Elektrolytstörungen wie SIADH oder Hyperkalziämie Thrombotische Mikroangiopathie (TTP) Thrombophilie oder hämorrhagische Diathese Hyperviskositätssyndrom
---	--

Nur bei KrebspatientInnen auftretende Komplikationen	Arzneimittelreaktion nach Immuno-/Chemotherapie Tumor-Lyse Syndrom mechanische Komplikation durch Tumorverdrängung/-infiltration Komplikation nach Stammzell-/Knochenmarktransplantation Hyperleukozytosesyndrom
Klassische onkologische Notfälle	maligne Atemwegsobstruktion obere Einflusstauung malignes spinales Kompressionssyndrom zerebrale Metastasen mit klinischer Manifestation

SIADH, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion; ADH, Antidiuretisches Hormon

Vielfach ist die Krebserkrankung nur eine Komorbidität, häufiger bedingen jedoch Komplikationen (Tabelle 1) oder Begleiterscheinungen der Erkrankung oder Therapie die intensivmedizinische Aufnahme. Der KrebspatientInnen-Pool kann sowohl in operative und nicht-operative Aufnahmen, elektive und ungeplante Aufnahmen als auch in PatientInnen mit soliden Tumoren sowie hämatologischen Malignomen eingeteilt werden.

Bis in die 1990er Jahre lag die Intensivstationsmortalität (im weiteren Intensivmortalität) kritisch kranker KrebspatientInnen mit 70-80% so hoch,^{28,29} dass ihnen oftmals die intensivmedizinische Aufnahme verwehrt wurde.³⁰⁻³² In den letzten Jahrzehnten ist die Mortalität jedoch gesunken.^{33,34} Von den frühen 1990er Jahren bis in die 2000er konnten verschiedene Studien eine absolute Risikoreduktion der Krankenhausmortalität von 15-50% feststellen.³⁵⁻³⁸ Auch in Subgruppen von intensivmedizinisch behandelten KrebspatientInnen mit mechanischer Beatmung,^{39,40} Sepsis^{37,39} oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation^{41,42} (im weiteren HSZT) konnte eine Abnahme der Intensivmortalität gezeigt werden. Ab dem Ende der 1990er Jahre wurde zudem zunehmend klar, dass die Prognose im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung nicht von der Langzeitprognose der zugrundeliegenden Krebserkrankung determiniert wird, sondern vom akuten Krankheitszustand zum Behandlungszeitpunkt. Hierdurch wurde die Ablehnung einer Aufnahme von intensivmedizinischer Seite zunehmend schlechter begründbar.^{23,43-46} Dennoch zeigten Garrouste-Orgeas et al. 2005, dass das Risiko einer Ablehnung der intensivmedizinischen Behandlung durch die verantwortlichen Intensivmediziner bei KrebspatientInnen fast sechsmal höher war.³²

Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Darmon et al. aus dem Jahr 2019 beschrieb eine Krankenhausmortalität von 47% bei intensivmedizinisch behandelten KrebspatientInnen im Untersuchungszeitraum von 2005 bis 2015.⁴⁷ Bos et al. konnten 2012 in einer großen niederländischen Registerstudie mit über 15.000 ungeplanten intensivstationären Aufnahmen von KrebspatientInnen eine Intensivmortalität von 31,8% zeigen.²⁵ Bezüglich des Langzeitüberlebens wurde in verschiedenen Studien wiederholt kein Unterschied zwischen KrebspatientInnen mit und ohne intensivstationäre Behandlung

festgestellt.⁴⁸⁻⁵⁰ Hinsichtlich der Lebensqualität von überlebenden kritisch kranken KrebspatientInnen gibt es widersprüchliche Daten. Während Oeyen et al. von einer weiterhin reduzierten Lebensqualität bei KrebspatientInnen nach einem Jahr berichteten,⁵¹ ergab eine 2013 publizierte große prospektive multizentrische Studie von Azoulay et al. eine alters- und geschlechtsangepasste gute Lebensqualität bei hämatologischen PatientInnen, die der von nicht intensivmedizinisch behandelten hämatologischen PatientInnen entsprach.⁵²

2.2. Solide Tumoren

Laut einer Analyse der Dutch National Intensive Care Evaluation Registry machten elektiv-postoperative PatientInnen mit soliden Tumoren 9% aller Intensivstationsaufnahmen aus.²⁵ Bei Krankheitsentitäten wie dem Ösophaguskarzinom kommt es bei bis zu 30% der Fälle zur intensivmedizinischen Behandlung.²¹ Insgesamt haben onkologische PatientInnen eine gute Prognose mit niedriger Krankenhausmortalität.⁵³⁻⁵⁶ Taccone et al.²³ konnten in einer großen europäischen Studie von 2009 mit operativ und nicht-operativ aufgenommenen onkologischen und nicht-onkologischen PatientInnen zeigen, dass sich sowohl die Intensivmortalität als auch die Krankenhausmortalität von PatientInnen mit soliden Tumoren und nicht-onkologischen PatientInnen nicht unterschied, wobei nicht-operative PatientInnen mit 41% eine höhere Intensivmortalität hatten als operative PatientInnen (21%). Bei Multiorgandysfunktion von mindestens drei Organen hatten die onkologischen PatientInnen indes eine deutlich geringere Überlebenschance als nicht-onkologische PatientInnen (75% vs. 50% Krankenhausmortalität). Eine Metaanalyse von Puxty et al., in der 48 seit dem Jahr 2000 veröffentlichte Studien mit 74.000 onkologischen PatientInnen eingeschlossen wurden, berichtete von einer Intensivmortalität von 31% und einer Krankenhausmortalität von 38%, welche somit niedriger waren als in der Vergangenheit.⁵⁷ Eine prospektive multizentrische Studie von Soares et al. von 2010 berichtete bei IntensivpatientInnen nach elektiver Operation von einer Intensivliegedauer von zwei Tagen bei einer Intensivmortalität von 6% und einer Krankenhausmortalität von 11%. Selbst IntensivpatientInnen, die nach Notfalloperationen aufgenommen worden waren, hatten nur eine mediane Intensivliegedauer von fünf Tagen bei einer Intensivmortalität von 23% und einer Krankenhausmortalität von 31%.²⁴ Auch bei nach postoperativen Komplikationen wiederaufgenommene PatientInnen wurde von einem guten Outcome berichtet.^{25,58} Die 1-Jahresmortalität solider Tumoren betrug bei Oeyen et al. 36%.⁵¹ Im Fall einer metastasierten Tumorerkrankung war sie laut einer Studie von Caruso et al. wiederum deutlich höher, die 1-Jahresmortalität lag hier bei 88% und die 2-Jahresmortalität bei nahezu 98%.⁵⁹

2.3. Hämatologische Malignome

Im Jahr 2018 kam es weltweit zu ca. 950.000 neuen Fällen von hämatologischen Malignomen,⁶⁰ was ungefähr der Fallzahl der jährlichen Prostatakarzinom-Neuerkrankungen

entspricht.^{61,62} Allein die Non-Hodgkin-Lymphome machten im Jahr 2020 global 544.000 Neuerkrankungen und 260.000 Todesfälle aus.² In Deutschland entfielen 2018 bei circa einer halben Millionen Krebsneuerkrankungen und gut 230.000 Todesfällen etwa 40.000 Neuerkrankungen und 20.000 Tote auf hämatologische Erkrankungen. Diese PatientInnen haben in den meisten Studien eine höhere Mortalitätsrate als PatientInnen mit solider Tumorerkrankung. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell und liegen neben den Komorbiditäten vor allem im jeweiligen Aufnahmegrund.^{23,51} Bei hämatologischen Malignomen kommt es häufiger zu spezifischen Problemen als bei PatientInnen mit soliden Tumoren.²⁷ Im Frühstadium dieser teilweise hochmalignen Erkrankungen kommt es bei bis zu 20% der PatientInnen zu Organdysfunktionen, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen. Bei akuten Leukämien oder aggressiven Lymphomen ist die intensivmedizinische Behandlung integraler Bestandteil des Behandlungsalgorithmus.^{49,50,63,64} Auch im Rahmen einer allogenen HSZT kommt es bei bis zu 30% der Fälle zur intensivmedizinischen Behandlung.⁶⁵ Verglichen mit PatientInnen ohne Krebserkrankung sind sie bei Aufnahme schwerer erkrankt, werden häufiger katecholaminpflichtig, haben mehr septische Komplikationen, erleiden häufiger ein akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, im weiteren ARDS) und ein akutes Nierenversagen (im weiteren ANV).²³ In den 1980er und 1990er Jahren lag die Mortalitätsrate bei diesem PatientInnenkollektiv im Fall einer mechanischen Beatmung bei 75-85%,⁶⁶⁻⁷⁰ welche sich im zusätzlichen Fall einer allogenen HSZT auf 83-97%⁷¹⁻⁷⁴ steigerte. In den Folgejahren besserten sich diese Zahlen jedoch. Soares et al. konnten 2005 von einer Intensivmortalität von 50% bei mechanisch beatmeten hämatologischen PatientInnen berichten.⁷⁵ In einer retrospektiven Studie von Bird et al. sank die Intensiv-, Krankenhaus- und 6-Monatsmortalität von 2004 bis 2009 um 11%.⁷⁶ Eine große prospektive multizentrische Studie von Azoulay et al. mit 1.101 hämatologischen PatientInnen in 17 Zentren aus dem Jahr 2013 ergab eine Krankenhaus-, 90-Tage-, sowie 1-Jahresmortalität von 30,3%, 47,5% und 66,7%.⁵² Die offensichtliche Verbindung von hohen Behandlungsfallzahlen in Zentren und einer geringeren Mortalität war bereits zuvor von Lecuyer et al. aufgezeigt worden, während die Mortalitätsrate bei KrebspatientInnen in nicht-spezialisierten Intensivstationen teils überproportional hoch war.^{77,78}

Eine 2021 veröffentlichte prospektive Single-Center-Studie von Judickas et al. beschrieb eine Intensiv- und Krankenhausmortalität von 44,7% bzw. 54,4% bei hämatologischen Malignomen.⁷⁹ Auch bei der Langzeitprognose lag die Sterberate höher als bei soliden Tumoren, Oeyen et al. publizierten 2013 eine der 1-Jahresmortalität von 66% bei hämatologischer Grunderkrankung.⁵¹

In verschiedenen Studien der letzten Jahre zu PatientInnen mit allogener HSZT lag die generelle Intensivmortalität zwischen 30% und 73%.⁸⁰⁻⁸⁴ Während Al-Zubaidi et al. 2018 bei hämatologischen PatientInnen eine Intensivmortalität von lediglich 24,8% publizierten, betrug

diese bei invasiver Beatmung 53,5% und stieg im Fall einer zusätzlichen allogenen HSZT auf 59,3%.⁸⁵ Lueck et al. beschrieben bei PatientInnen mit allogener HSZT für den Untersuchungszeitraum der Jahre 2000 bis 2013 eine Abnahme 1-Jahresmortalität von 86% auf 68%.⁴² Der Grund für die schlechte Prognose bei allogener HSZT und invasiver Beatmung ist weiterhin nicht geklärt, könnte jedoch mit verschiedenen nicht-infektiösen Komplikationen wie dem Bronchiolitis obliterans Syndrom und der diffusen alveolären Hämorrhagie zusammenhängen.⁸⁵

2.4. Aufnahmegründe

Die medizinischen Komplikationen bei kritisch kranken KrebspatientInnen, die zur Aufnahme auf die Intensivstation führen oder nach intensivmedizinischer Aufnahme manifest werden, sind vielfältig. Sie sind ohne Gewichtung der Häufigkeit in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Intensivmedizinische Aufnahmegründe kritisch kranker KrebspatientInnen^{27,40,86}

Infektionen	Pneumonie Sepsis
Onkologische Notfälle	Vena cava superior Syndrom Tumor-Lyse Syndrom Hyperkalziämie SIADH
Nichtinfektiöses ARV	TRALI TACO Pneumonitis diffuse alveoläre Hämorrhagie Engraftment Syndrom
Chirurgisch	elektiv postoperative Aufnahme postoperative Komplikationen, z.B. Blutung
Medikamentennebenwirkungen	Anaphylaxie Zytokinsturm ATRA Syndrom Thrombotische Mikroangiopathie (TTP)
Neurologische Komplikationen	Krampfanfall Koma Posteriores Reversibles Enzephalopathie Syndrom (PRES)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Arrhythmien Lungenarterienembolie

SIADH, Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion; ADH, Antidiuretisches Hormon; TRALI, transfusion-associated lung injury; TACO, transfusion-associated circulatory overload; ATRA, all-trans retinoic acid

Abgesehen von postoperativen Aufnahmen ist der häufigste Aufnahmegrund sowohl bei KrebspatientInnen im Allgemeinen als auch im Besonderen bei hämatologischen PatientInnen das akute respiratorische Versagen (im weiteren ARV), das je nach Studie

zwischen 35% und 62,5% der Aufnahmen ausmacht.^{26,52,85} Das ARV kommt bei bis zu 50% aller hämatologischen PatientInnen und bei bis zu 15% aller PatientInnen mit soliden Tumoren vor und ist mit einer erhöhten Mortalität, invasiver Beatmung, Organdysfunktion, höherem Lebensalter, schlechtem Allgemeinzustand und verzögerter intensivmedizinischer Aufnahme assoziiert.¹⁸ Beim zweithäufigsten Aufnahmegrund nicht-operativer KrebspatientInnen handelt es sich um die Sepsis oder den septischen Schock.^{23,24,26,52,85,87-89}

2.5. Sepsis

2.5.1. Sepsis-2 Definition

Während des untersuchten Behandlungszeitraums wurden Sepsis, schwere Sepsis und Septischer Schock gemäß Surviving Sepsis Campaign (SSC) Sepsis-2 Guideline definiert.⁹⁰ Demnach bestand eine Sepsis bei Vorliegen von mindestens 2 Kriterien eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) sowie der Diagnose einer Infektion – mikrobiologisch gesichert, klinisch gesichert oder bei dringendem klinischem Verdacht (Tabelle 3).

Tabelle 3: Sepsis mit SIRS-Kriterien (Sepsis-2)

Verdacht oder Diagnose einer Infektion + ≥ 2 SIRS Kriterien	
Temperatur	Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ oder Hypothermie $\leq 36^\circ\text{C}$
Herzfrequenz	Tachykardie $\geq 90/\text{min}$
Atemfrequenz	Tachypnoe $\geq 20/\text{min}$ oder Hyperventilation mit $p_a\text{CO}_2 \leq 33 \text{ mmHg}$
Leukozyten	Leukozytose $>12 (\times 10^9/\text{L})$ oder Leukopenie $<4 (\times 10^9/\text{L})$ oder Stabkernige Zellen $>10\%$

SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome, $p_a\text{CO}_2$, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Bei zusätzlicher Organdysfunktion mindestens eines der in Tabelle 4 aufgeführten Organsysteme bestand zudem eine schwere Sepsis.

Tabelle 4: Schwere Sepsis - Kriterien der Organdysfunktion (Sepsis-2)

Lunge	Arterielle Hypoxämie - $p_a\text{O}_2 \leq 75 \text{ mmHg}$ unter Raumluft oder - $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 250 \text{ mmHg}$ unter Sauerstoffgabe
Herz/Kreislauf	Arterielle Hypotonie $>1 \text{ h}$ trotz adäquater Volumenzufuhr - systolisch $\leq 90 \text{ mmHg}$ oder - mittlerer Blutdruck $\leq 70 \text{ mmHg}$
Blut	- Thrombozytenabfall $>30\%/\text{Tag}$ oder - Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu\text{l}$
Niere	Akutes Nierenversagen - Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für $\leq 2 \text{ h}$ trotz adäquater Volumensubstitution und/oder - Kreatinin-Anstieg auf das ≥ 2 -Fache des Referenzbereichs

Mikrozirkulation	Metabolische Azidose - base excess ≤ -5 mmol/l oder - Serumlactat $\geq 1,5$ -facher Referenzbereich
Neurologie	Akute Enzephalopathie

p_aO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂, (fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstofffraktion)

Ein septischer Schock lag vor, wenn eine Hypotonie trotz Volumengabe nicht zeitnah reversibel war oder einer Vasopressortherapie bedurfte (Tabelle 5).

Tabelle 5: Septischer Schock - Kriterien (Sepsis-2)

Sepsis + prolongierte Hypotonie
- systolisch ≤ 90 mmHg bzw. mittlerer Blutdruck ≤ 70 mmHg für ≥ 2 h oder - Vasopressoreinsatz, um systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder mittleren arteriellen Blutdruck ≥ 70 mmHg zu halten (trotz adäquater Volumengabe)

2.5.2. Sepsis-3 Definition

Im Jahr 2016 wurde die Sepsis-2 Definition von der Sepsis-3 Definition abgelöst,⁹¹ welche die Sepsis Definition grundlegend veränderte. In diesem Rahmen wurde versucht, den quickSOFA (im weiteren qSOFA) Score als Screeningtool zu etablieren. Die Diagnose einer Sepsis wird gestellt, wenn es bei einer nachgewiesenen oder hochwahrscheinlichen Infektion mit einem qSOFA Score ≥ 2 zu einer fehlregulierten Wirtsimmunantwort kommt, welche zu einer lebensbedrohlichen Organdysfunktion, die als ein SOFA-Score ≥ 2 definiert ist (Tabelle 6), führt.⁹² Pathophysiologisch sind dabei komplexe und heterogene immunologische Mechanismen in die Entwicklung und die Progression einer Sepsis involviert.⁹³ Der Begriff der schweren Sepsis wurde im Rahmen der Konsensus-Guideline komplett verlassen.⁹² Laut Sepsis-3 Guideline liegt ein septischer Schock vor, wenn bei einer Sepsis trotz adäquater Volumentherapie von 30ml/kg Körpergewicht (KG) innerhalb von drei Stunden zum einen ein Vasopressoreinsatz (im weiteren auch Katecholamintherapie genannt) notwendig ist, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von ≥ 65 mmHg zu erreichen und zum anderen der Serumlactatwert >2 mmol/l ist.⁹⁴ Nach Veröffentlichung der neuen Kriterien war die Anwendbarkeit in verschiedenen Settings und PatientInnen-Subgruppen in Frage gestellt worden,⁹⁵⁻⁹⁸ insbesondere bei hämato-onkologischen Erkrankungen.^{99,100} Die Anwendbarkeit der Sepsis-3-Definition bei kritisch kranken onkologischen und hämatologischen PatientInnen konnte in der Folge jedoch bestätigt werden.^{101,102}

Tabelle 6: Sepsis und Septischer Schock - Kriterien (Sepsis-3)

Infektion	Sepsis	Septischer Schock
Verdacht/Diagnose qSOFA ≥ 2: - GCS < 15 - SBP ≤ 100 mmHg - AF ≥ 22 /min	+ SOFA Score ≥ 2	+ trotz adäquater Volumentherapie (30ml/kgKG in 3h): 1. Vasopressorbedarf, um Ziel-MAP ≥ 65 mmHg zu erreichen 2. Laktat > 2 mmol/l

qSOFA, quickSOFA; GCS, Glasgow Coma Scale; SBP, systolic blood pressure; AF, Atemfrequenz, SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; MAP, mean arterial pressure

2.5.3. Epidemiologie

Die Sepsis ist eine der weltweit führenden Todesursachen mit einer Inzidenz von 50,9 Millionen Fällen und 5,3 Millionen Todesfällen jährlich.¹⁰³ In den USA stieg die Inzidenz der Sepsis in den Jahren 2000 bis 2008 von 221/100.000 auf 377/100.000, was einer jährlichen Zunahme von sieben bis acht Prozent entsprach. Zeitgleich nahm die Letalität der Sepsis leicht ab.^{104,105} In Deutschland ist nach DRG (Diagnosis Related Groups)-Kodierung die Inzidenz von 2007 bis 2013 jährlich um 5,7% gestiegen, die Sepsis-Letalität sank hierbei leicht um 3% auf ca. 24%. Die Letalität bei septischem Schock blieb mit 59% weiterhin stabil hoch.¹⁰⁶ Die Auswertung eines landesweiten britischen Intensivregisters durch Shankar-Hari et al. ergab 2017 eine Krankenhausmortalität von 31,8% für die Sepsis und 55,5% für den septischen Schock.¹⁰⁷ Auch die Langzeitsterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung ist nach nicht-nosokomialer Sepsis erhöht.¹⁰⁸ Sepsis und septischer Schock führen bei KrebspatientInnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger zu intensivmedizinischer Behandlung.²³ Eine US-amerikanische Studie von 2004 beschrieb, dass das relative Risiko, an einer schweren Sepsis zu erkranken, für hospitalisierte PatientInnen mit soliden Tumoren 1,8-fach höher war als für nicht-onkologische PatientInnen, für PatientInnen mit hämatologischen Malignomen jedoch 15,7-fach höher war als für nicht-onkologische PatientInnen.^{109,110} Eine retrospektive französische Studie mit prospektiv gesammelten Daten von 3.437 KrebspatientInnen mit septischem Schock demonstrierte eine Reduktion der Intensivmortalität von 70,4% auf 52,5% im Zeitraum von 1997 bis 2008.³⁷

2.6. Neutropenie

Neutrophile Granulozyten nehmen als Teil der Immunabwehr in der Prävention und Eindämmung bakterieller und fungaler Infektionen sowie als Mediatoren inflammatorischer Reaktionen eine wichtige Rolle ein.¹¹¹ Bei einer Neutropenie kommt es zur Verminderung der Zahl neutrophiler Granulozyten im Blut, weswegen man sie genauer als neutrophile Granulozytopenie bezeichnen kann. Sie kann entweder intrinsisch durch angeborene (z.B. Kostmann-Syndrom) oder erworbene hämatologische Erkrankungen (z.B. Leukämien, myelodysplastisches Syndrom) verursacht sein oder extrinsisch durch Medikamente,

Strahlung, Infektionen oder Autoimmunerkrankungen.¹¹¹ Aufgrund der durch die erniedrigte Zellzahl bedingten eingeschränkten Immunantwort können typische Infektionssymptome wie Fieber, Ödem oder Adenopathie fehlen.¹¹² Im Rahmen einer Chemotherapie tritt die Neutropenie häufig auf.¹¹³

Die laborchemische Definition der Neutropenie ist bis heute uneinheitlich.¹¹² Je nach Studie wird die Neutropenie ab einer neutrophilen Granulozytenzahl von $<1500/\mu\text{l}$,¹¹⁴ $<1000/\mu\text{l}$ ¹¹⁵ oder $<500/\mu\text{l}$ ¹¹⁶ festgesetzt. Die German Hodgkin Study Group spricht von einer Aplasie, wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ und der Leukozyten $<1000/\mu\text{l}$ ist.¹¹⁷ Die deutsche Leitlinie zur neutropenischen Sepsis von 2019 sieht eine Neutropenie bei $<500/\mu\text{l}$ oder wenn bei $<1000/\mu\text{l}$ neutrophilen Granulozyten die Zellzahl voraussichtlich innerhalb der nächsten 48h unter $500/\mu\text{l}$ fallen wird.¹¹⁸ Der Begriff „funktionelle Neutropenie“ bezieht sich wiederum auf eine eingeschränkte Immunfunktion trotz normwertiger Zellzahl durch qualitative Defekte der neutrophilen Granulozyten, wie sie bei hämatologischen Erkrankungen wie Leukämien vorkommen.¹¹⁹ Die Neutropenie ist mit einem bis zu 10-fach höherem Sepsisrisiko,^{38,54} dem Auftreten von ARV¹²⁰ sowie einer neutropenischen Enterocolitis¹²¹ assoziiert.

Die febrile Neutropenie ist einer der häufigsten Gründe für eine stationäre Aufnahme bei KrebspatientInnen und signifikant mit höherer Morbidität und Mortalität assoziiert.¹²²⁻¹²⁴ Sie ist ein hämato-onkologischer Notfall, bei dem ein schnelles Erkennen und Behandeln essentiell für ein gutes Outcome ist und tritt bei 7,9-11,7% aller Chemotherapie-erhaltenden KrebspatientInnen auf.^{112,125,126} Bei einer koreanischen Registerstudie aus dem Jahr 2021 mit 313.000 Chemotherapie-erhaltenden PatientInnen mit vier verschiedenen soliden Tumorentitäten mussten 14,2% bei febriler Neutropenie stationär aufgenommen werden.¹²⁷ Die Sepsis war hier, wie auch in anderen Studien, der häufigste intensivstationäre Aufnahmegrund – septische PatientInnen hatten eine 1,9 bis 2,5-fach höhere Krankenhaussterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zu PatientInnen ohne Sepsis.^{16,127} Komplikationen bei febriler Neutropenie können zu Organversagen und Tod führen und daher die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung begründen. Risikofaktoren sind hierbei Alter, Krebs-Typ, Komorbiditäten, verzögerte Antibiotikagabe und unphysiologische Vital- und Laborparameter.^{123,128-130} Zudem scheint eine frühzeitige Intensivaufnahme die Überlebensrate zu verbessern.^{131,132} Die Krankenhausmortalität aller stationären PatientInnen mit febriler Neutropenie beträgt abhängig von den Komorbiditäten 2-21%.^{124,133} Blot et al. berichteten 1997 von einer Intensivmortalität von 55%,⁴³ Mokart et al. berichteten in einer post-hoc Analyse prospektiv gesammelter Daten einer multizentrischen Studie von 35% Intensivmortalität.¹³⁴ In zwei Metaanalysen von 2017 belief sich die Krankenhausmortalität nach intensivmedizinischer Behandlung von neutropenischen PatientInnen auf 60-62,8%,^{135,136} bei Notwendigkeit der invasiven Beatmung stieg sie auf 65-

75%.^{137,138} Darmon et al. machten in ihrer Metaanalyse über das Krankenhausüberleben kritisch kranker IntensivpatientInnen eine Mortalitätsverminderung sowohl für neutropenische als auch nicht-neutropenische PatientInnen von 2005 bis 2015 aus.⁴⁷

2.6.1. Sepsis bei PatientInnen in Neutropenie

Neutrophile Granulozyten spielen gemäß dem aktuellen wissenschaftlichen Stand eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von Organdysfunktion und Sepsis, hinsichtlich der neutropenischen Sepsis mit ihren klinischen Besonderheiten und den komplexen molekularbiologischen Immunantworten mit pro- und antiinflammatorischen Mechanismen verbleiben jedoch viele offene Fragen.^{118,139,140} Würde man die Kriterien der NICE-Guidelines von 2012 zugrunde legen, hätte jeder Patient mit Neutropenie $<500/\mu\text{l}$ und einer Temperatur $>38^\circ\text{C}$ eine neutropenische Sepsis.^{141,142}

Da es aktuell keine Evidenz gibt, dass neutropenische SepsispatientInnen anders behandelt werden sollten als gewöhnliche SepsispatientInnen, gibt es in Zukunft keinen evidenzbasierten Grund, neutropenische PatientInnen aus zukünftigen großen Sepsis-Studien auszuschließen.¹¹⁸ Da verlässliche Daten hinsichtlich der Epidemiologie der neutropenischen Sepsis vor allem außerhalb spezialisierter Zentren fehlen, bleibt der prognostische Einfluss der Neutropenie auf die Sepsis und den septischen Schock umstritten. Je nach Studie liegt die Inzidenz der Sepsis bei neutropenischen PatientInnen zwischen 7% und 45%.¹¹⁸

In den letzten Dekaden konnte durch Verbesserungen in der Behandlung und eine zunehmend evidenzbasierte PatientInnenselektion das Outcome der neutropenischen Sepsis verbessert werden. In einer Studie aus dem Jahr 2012 von Legrand et al., die retrospektiv das Outcome von neutropenischen KrebspatientInnen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock aus zwei Zeiträumen verglich, konnte eine Mortalitätsreduktion von 59% auf 48% gezeigt werden.³⁸ In einer 2013 veröffentlichten Studie, die chemotherapeutisch behandelte und nicht-chemotherapeutisch behandelte KrebspatientInnen in septischem Schock mit nicht-onkologischen PatientInnen in septischem Schock bezüglich ihres Vasopressorbedarfs verglich, zeigten sich keine Unterschiede sowohl bezüglich des Vasopressorbedarfs, als auch der Mortalität, wobei die chemotherapeutisch behandelten PatientInnen jünger waren und weniger Komorbiditäten aufwiesen.¹⁴³ Eine 2022 von Na et al. veröffentlichte prospektive multizentrische Studie aus Korea mit 2.074 SepsispatientInnen (davon 10,5% neutropenisch) untersuchte ebenfalls die Charakteristika der neutropenischen Sepsis.¹¹⁴ Während in der nicht-neutropenischen Gruppe nur 34,1% einen soliden Tumor und 3,9% eine hämatologische Erkrankung hatten, lag der Anteil von soliden Tumoren und hämatologischen Erkrankungen in der neutropenischen Gruppe bei 50% und 40,8%. Die neutropenischen PatientInnen erlitten häufiger einen Schock (43,9% vs. 22,9%), wurden öfter mechanisch beatmet (63,8% vs. 48,1%) und brauchten häufiger eine

Nierenersatztherapie (35,2% vs. 24,8%). Ihre Intensiv- und Krankenhausmortalität war mit 40% und 48,6% höher als die der nicht-neutropenischen SepsispatientInnen mit 22,6% und 32,7%. Auch hier waren die neutropenischen PatientInnen signifikant jünger und hatten weniger Vorerkrankungen, zeigten jedoch einen niedrigeren Blutdruck sowie ein höheres Ausmaß an Organdysfunktionen.¹¹⁴

2.7. Scores

Scoring-Systeme wurden in der Medizin eingeführt, um komplexe medizinische Sachverhalte mittels Punktwerten auf eindimensionalen Skalen besser quantifizierbar und PatientInnengruppen vergleichbar machen zu können. Zu Beginn der 1980er Jahre kamen Scoring-Systeme auf Intensivstationen zunehmend zur Anwendung, in anderen medizinischen Bereichen waren prädiktive Scores wie beispielsweise APGAR¹⁴⁴ in der Neonatologie oder Glasgow Coma Score (im weiteren GCS)¹⁴⁵ bei Bewusstseinsbewertung nach Schädel-Hirn-Trauma bereits etabliert.

Ziele der Entwicklung waren, die Krankheitsschwere und das Ausmaß von Organdysfunktion zu messen, die Mortalität einzelner PatientInnengruppen zu prognostizieren und die Ressourcenbeanspruchung bzw. den Arbeitsaufwand darzustellen. Die Scoring-Systeme sollten eine Hilfe bei der Entscheidungsfindung und dem Vergleich der Versorgungsqualität verschiedener Intensivstationen sein.¹⁴⁶ Mittlerweile werden sie am häufigsten zur Standardisierung der Forschung, respektive zur Herstellung von Gruppenvergleichbarkeit oder gar der Identifizierung geeigneter StudienpatientInnen genutzt und auch bei Kosten-Nutzen-Analysen eingesetzt.¹⁴⁶ Entsprechend der Ziele können sie in drei Gruppen aufgeteilt werden: Vorhersage-Scores bezüglich der Prognose der PatientInnen wie APACHE¹⁴⁷, SAPS¹⁴⁸ und MPM¹⁴⁹, Organdysfunktions-Scores wie LODS¹⁵⁰, MODS¹⁵¹ und SOFA¹⁵² und Arbeitsaufwand-Scores wie TISS¹⁵³ oder NAS¹⁵⁴. In dieser Arbeit werden mit APACHE II, SAPS II und SOFA drei Scoring-Systeme untersucht.

Die Güte eines Scores wird durch seine Fähigkeit zur Diskriminierung determiniert.¹⁵⁵ Bei guter Diskriminierung ist eine deutliche Unterscheidung beispielweise zwischen Überlebenden und Verstorbenen möglich. Die Kalibrierung wiederum beschreibt die Befähigung des Scores, in einem breiten Spektrum von Mortalitätswahrscheinlichkeiten von leicht bis schwer erkrankten PatientInnen eine korrekte Vorhersage zu treffen.¹⁴⁶ Darüber hinaus muss der Score für die untersuchte Gruppe validiert und zudem ohne großen Aufwand schnell erfassbar sein, da der Aussagewert eines Scores immer von der Inputqualität der Daten abhängt.¹⁴⁶

Während die zweite Generation prädiktiver Scores bessere Ergebnisse zeigte als die erste,¹⁵⁵ konnten die Scores der dritten und vierten Generation keine deutlichen und vor allem konstanten Vorteile gegenüber der zweiten Generation erbringen, während sie

zeitgleich jedoch einen höheren Arbeitsaufwand erforderten.¹⁵⁶⁻¹⁶⁰ Zwar hat die Computertechnologie die Wissenschaft der Prognostik beschleunigt und verbessert, eine generelle arbeitsaufwandsreduzierende Automatisierung der Datensammlung fand bisher jedoch nicht in ausreichender Weise statt.¹⁶¹

2.7.1. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

1985 veröffentlichten Knaus et al. den Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Score als Nachfolger des 1981 veröffentlichten APACHE Scores, der durch eine Vereinfachung besser im klinischen Alltag nutzbar sein sollte.¹⁶² Der APACHE II ist zweigeteilt, indem er das akute Erkrankungsausmaß sowie den Gesundheitsstatus vor intensivmedizinischer Aufnahme erfasst. Der Acute Physiology Teil des Scores besteht aus 12 Parametern, für die abhängig vom Grad der Abweichung von der physiologischen Norm 0-4 Punkte vergeben werden. Die Messung aller Parameter ist obligat, die schlechtesten Werte der ersten 24h werden verwendet. Zusätzlich werden Punkte für verschiedene Altersstufen vergeben.¹⁶³ Für den Neuentwurf der CHE (Chronic Health Evaluation), welche die verminderte physiologische Reserve abbilden soll, wurden Kriterien für das Bestehen einer schweren Organschädigung definiert und für notfalloperierte sowie internistische PatientInnen mehr Punkte vergeben als für elektiv operierte PatientInnen. Summiert ergeben APS, Alter sowie CHE eine Punktzahl zwischen 0 und 71 Punkten (siehe Material und Methoden, Tabelle 7). Die Validierung wurde an 5.815 nicht-selektierten IntensivpatientInnen in 13 US-amerikanischen Krankenhäusern durchgeführt.¹⁶² Die zweite Generation des Scoring-Systems erlangte schnell weltweit eine große Bedeutung in der Intensivmedizin und wurde innerhalb weniger Jahre zu einem der meistzitierten Begriffe in der intensivmedizinischen Literatur.¹⁶⁴

2.7.2. Simplified Acute Physiologic Score II (SAPS II)

Als Nachfolger des 1984 publizierten SAPS, welcher ursprünglich als Vereinfachung des APACHE Scores entstand,¹⁴⁸ wurde 1993 der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) mit dem Ziel publiziert, eine genauere Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Versterbens im Krankenhaus bei intensivmedizinischen PatientInnen treffen zu können.¹⁶⁵ Im Gegensatz zu älteren Scores wie APACHE, APACHE II oder dem eigenen Vorgänger, wurde die Variablenauswahl- und Gewichtung nicht mehr durch Experten vollzogen, sondern ähnlich der Entwicklung von MPM^{a149} oder APACHE III¹⁶⁶ mittels statistischer Verfahren. In der zugrundeliegenden interkontinentalen multizentrischen Studie, in der sich 137 chirurgische, internistische und interdisziplinäre Intensivstationen aus 12 Ländern in Nordamerika und Europa beteiligten, wurden zur Entwicklung und Validierung des Scores die Krankenhausdaten von 14.745 PatientInnen registriert.¹⁶⁵ Untersucht wurden inklusive der Variablen für SAPS insgesamt 37 Parameter, wobei die neuen Parameter von den

Länderkoordinatoren nach klinischen Gesichtspunkten ausgesucht wurden. Diese neuen Variablen wurden mittels mathematischer Verfahren auf ihren Bezug zur Krankenhausmortalität geprüft, so dass schließlich 17 Variablen verblieben, deren Gewichtung ebenfalls mittels logistischer Regressionsanalyse vorgenommen wurde.¹⁶⁵ Variablenabhängig können 0-26 Punkte vergeben werden (siehe Material und Methoden, Tabelle 9). Die maximale Punktzahl beträgt 163 Punkte. Der Aufenthaltsort vor Verlegung sowie die Akutdiagnose wird nicht mit einbezogen. Mittels einer Formel kann aus dem Score eine Mortalitätswahrscheinlichkeit errechnet werden.¹⁶⁵

2.7.3. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Der SOFA Score wurde Ende 1994 von einem Expertenpanel auf Basis eines Literaturreviews entwickelt.¹⁶⁷ Bei Einführung Sepsis-related Organ Failure Assessment genannt, war er initial nur zur Abbildung der Schädigung von unterschiedlichen Organsystemen bei Sepsis entwickelt und durch 1.643 internistische sowie chirurgische SepsispatientInnen validiert worden.¹⁵² Er gehört somit ursprünglich zu den Organdysfunktions-Scores. Da er jedoch nicht Sepsis-spezifisch war, wurde seine Bezeichnung nach kurzer Zeit zu Sequential Organ Failure Assessment geändert, und für verschiedene PatientInnengruppen validiert.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Der Score umfasst sechs Organsysteme, in denen je nach Abweichungsgrad von physiologischen Normwerten 0-4 Punkte verteilt werden können, so dass die Maximalzahl 24 Punkte beträgt (siehe Material und Methoden, Tabelle 10). Die Messungen werden täglich wiederholt und hierbei die schlechtesten Werte des Tages zur Scorebildung verwendet.¹⁵² Der Einbezug der Katecholamintherapie in die kardiovaskuläre Variable war zwar nachteilig in Bezug auf divergierende Richtlinien auf unterschiedlichen Intensivstationen und in verschiedenen Ländern, hatte aber Vorteile gegenüber einer starren Fixierung auf Blutdruckwerte unter Ausblendung therapeutischer Maßnahmen.¹⁴⁶ Da zwischen Organschädigung und Mortalität ein Zusammenhang besteht, konnte in der Folge in Studien bestätigt werden, dass der Score auch als Krankheitsschwere-Score zur Mortalitätsprognose geeignet ist.^{170,171}

2.7.4. Scores in der hämato-onkologischen Intensivmedizin

APACHE II, SAPS II und SOFA sind wiederholt bei kritisch kranken KrebspatientInnen evaluiert und validiert worden und haben sich als nützlich in der Abschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit von Gruppen und der Quantifizierung von akuter Krankheitsschwere erwiesen, weniger jedoch in der Erstellung einer individuellen Mortalitätsprognose.¹⁷²⁻¹⁷⁴

Für den SOFA Score konnte auch in der Subpopulation der KrebspatientInnen bestätigt werden, dass er zur Mortalitätsprognostik geeignet ist.^{45,175} Andere Scoring-Systeme, von denen einige spezifisch auf KrebspatientInnen ausgelegt sind, haben sich im Alltag teilweise

als zu komplex erwiesen^{166,176} oder basieren auf einer heterogenen Gruppe aus operativen onkologischen und nicht-operativen PatientInnen hämato-onkologischen PatientInnen.¹⁷⁶ Dennoch besteht das Risiko, dass die allgemeinen Krankheitsschwere-Scores¹⁷⁷ in der Krebspopulations-Subgruppe der KrebspatientInnen die Sterblichkeit unterschätzen wird, da diese in den Originalkohorten nicht ausreichend repräsentiert waren.^{48,178-180} In der Intensivstations-Allgemeinpopulation werden APACHE II, SAPS II und SOFA regelhaft zur Mortalitätsdiskriminierung angewendet. Die Area Under the Curve (im weiteren AUC), welche hierbei Werte von 0,5-1 annehmen kann, gibt mit steigendem Wert eine steigende Fähigkeit zur Diskriminierung an. Bezogen auf die Intensivstations-Allgemeinpopulation liegt für APACHE II die AUC bei 0,7-0,86 in einem relativ breitem Spektrum,¹⁸¹ ebenso für SAPS II mit einer AUC von 0,67-0,87^{181,182} und SOFA mit einer AUC von 0,72-0,79.^{177,183} Ein Review von Den Boer et al. über die Anwendung von Krankheitsschwere-Scores bei gemischten Krebspopulation (mit Ausnahme einer hämatologischen Studie) aus dem Jahr 2005 ergab für APACHE II eine AUC von 0,6-0,78 und für SAPS II eine AUC von 0,67-0,83.¹⁷² In den anschließenden Jahren wurden für die gleiche PatientInnen-Subgruppe für APACHE II eine AUC von 0,9⁸⁷ und für SAPS II eine AUC von 0,72-0,84 publiziert.^{87,184} Für den SOFA Score wurden bezogen auf eine gemischte Krebspopulation AUC von 0,83-0,87 veröffentlicht.^{87,185}

Für hämatologische PatientInnen ergaben sich bei APACHE II AUC von 0,61-0,71,^{17,85,186} bei SAPS II AUC von 0,57-0,78^{45,85,175,186} und bei SOFA AUC von 0,69-0,79.^{45,85,99,102,175,187} Die einzige Studie, welche sich nach Kenntnisstand des Autors explizit mit der Verwendung eines der drei in dieser Arbeit untersuchten Scores bei neutropenischen kritisch kranken KrebspatientInnen beschäftigt, ist Guiguet et al. 1998.¹⁸⁸ Hierbei waren 94 PatientInnen mit 44,7% soliden Tumoren und 55,3% hämatologischen Erkrankungen untersucht worden, für SAPS II betrug die AUC 0,78.

2.8. Prädiktoren

Eine Studie aus dem Jahr 2005 zur Mortalität von KrebspatientInnen, deren intensivstationäre Aufnahme aufgrund eines zu guten oder zu schlechten akuten Krankheitsstatus abgelehnt worden war, ergab, dass die 30-Tage-Mortalität, der zum potenziellen Aufnahmezeitpunkt zu gesunden PatientInnen bei 21,3% und der zum Aufnahmezeitpunkt zu kranken PatientInnen bei 74% lag.¹⁸⁹

Die Schwierigkeit, den Verlauf einer akuten Erkrankung bei KrebspatientInnen vorherzusagen, unterstreicht die Bedeutung von verlässlichen Mortalitätsprädiktoren hinsichtlich einer intensivmedizinischen Behandlung. Die Ergebnisse einzelner prognostischer Faktoren sind jedoch teilweise unbeständig, was durch die Heterogenität der hämato-onkologischen Grunderkrankungen, sowie der durchgeführten Studien, zu erklären

ist.^{57,190} So ist die Variabilität in der Gewichtung klassischer Prädiktoren wie Alter^{16,38,134,191} und Krebsentität möglicherweise durch einen Selektionsbias aufgrund uneinheitlicher Aufnahmekriterien bedingt.^{44,192,193} Darmon et al. machten in ihrer Metaanalyse zum Kurzzeitüberleben kritisch kranker KrebspatientInnen die invasive Beatmung, Vasopressortherapie, allogene HSZT, Nierenersatztherapie sowie Neutropenie als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Krankenhausmortalität aus, während sie dies für Alter, Aufnahmejahr und Krebsentität nicht nachweisen konnten.⁴⁷ Ein eindeutiger Prädiktor ist ein schlechter Performancestatus zum Aufnahmezeitpunkt,^{24,52,87,194} sowie ein nicht-operativer Aufnahmegrund.^{87,194} Das ARV^{43,44,52} und vor allem die invasive Beatmung gelten als die wichtigsten prognostischen Faktoren.^{17,24,85,115,195} Der Einsatz von Vasopressoren,^{17,38,186,196} Nierenersatzverfahren^{134,137,197} als auch das akute Nierenversagen selbst^{16,38,184} wurden wiederholt als weitere wichtige Prädiktoren ausgemacht. Zu relevanten Einflüssen gehören Art und Entwicklung, aber vor allem auch die Anzahl der Organversagen, die ausschlaggebend für den weiteren intensivmedizinischen Verlauf zu sein scheinen.^{24,43,115,194,198} Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass der SOFA Score,^{24,52,116,185,199} aber auch APACHE II^{17,23,137,200,201} und SAPS II^{49,116,175,200,202} in verschiedenen Studien als Mortalitätsprädiktoren identifiziert wurden, wenngleich auch entgegengesetzte Ergebnisse veröffentlicht wurden.^{44,76,115,134,184} Andere klare Mortalitätsprädiktoren waren unter anderem eine Infektion,^{17,87} die Sepsis und der septische Schock,^{48,87,116,184} die Aufnahme aufgrund eines Herzstillstands,^{52,196,203} eine Transfusionsnotwendigkeit,^{197,204} eine Thrombozytopenie,^{45,76,197} ein hohes C-reaktives Protein (im weiteren CRP),^{49,202} und eine invasive Aspergillose.^{52,76} Bis auf wenige Ausnahmen^{76,88,205} gilt eine allogene HSZT^{52,85,134,206} und teilweise auch eine Graft-versus-Host-Disease (im weiteren GvHD)^{76,206} als Mortalitätsprädiktor. Die autologe HSZT scheint jedoch kein relevanter Faktor zu sein.^{207,208}

Die Bedeutung der Neutropenie als prognostischer Faktor war lange umstritten. Verschiedene Studien zeigten gegensätzliche Ergebnisse, die eine Bedeutung untermauerten^{186,209} oder relativierten.^{85,116,134} Bouteloup et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse zwar vor Adjustierung der Ergebnisse ein 10% höheres Sterberisiko bei neutropenischen PatientInnen, nach Adjustierung war der Effekt, in einer allerdings limitierten Studienpopulation, nicht mehr nachweisbar.¹³⁵ Im Gegensatz dazu konnten die Metaanalysen von Georges et al. 2018 wie auch Darmon et al. 2019 die Neutropenie als unabhängigen Risikofaktor für Mortalität bestätigen.^{47,136} Andere Studien zeigten bezüglich des hämato-onkologischen Erkrankungsstadiums,^{24,48,134,184} der Metastasierung^{191,194,205} oder dem Vorhandensein hämato-onkologischer Erkrankungen^{17,137,194,205} widersprüchliche Daten. Auch mortalitätsmindernde Faktoren konnten ausgemacht werden. Während eine multizentrische Studie von Hourmant et al.²¹⁰ aus dem Jahr 2021 zwar keinen Vorteil einer

frühen intensivstationären Aufnahme ausmachen konnte, zeigte die selbe Arbeitsgruppe in einer im selben Jahr erschienenen Metaanalyse,²¹¹ als auch Studien von Thiery et al.¹⁸⁹ und Azoulay et al.²¹² eine Überlebensvorteil bei früh aufgenommenen PatientInnen. Bei Azoulay et al. war dies auch mit einem selteneren Auftreten eines ARV und septischen Schocks assoziiert. Zudem reduzierte sich das Mortalitätsrisiko pro jedem späteren Aufnahmejahr,^{38,47} wobei dies in einer der Metaanalyse Darmon et al. nicht für PatientInnen mit allogener HSZT, Nierenersatztherapie oder nicht-beatmete PatientInnen galt.⁴⁷ Auch eine nicht-invasive Beatmung (im weiteren NIV) wurde von Wang et al.²¹³ in einer Metaanalyse 2016 bei immunkompromittierten PatientInnen sowie in einer Metaanalyse von Amado-Rodriguez et al.²¹⁴ zu hämato-onkologischen PatientInnen als mortalitätsreduzierend ausgemacht. Zudem wurde ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einem NIV-Therapieversagen mit sekundärer Intubation ausgemacht,^{214,215} wenn auch es hierbei konträre Ergebnisse gab.^{88,137} Bei invasiv beatmeten PatientInnen war eine postoperativ durchgeführte Beatmung mit einem reduzierten Sterberisiko verbunden.¹⁷⁶ Hämato-onkologische PatientInnen hatten eine bessere Prognose, wenn sie aufgrund einer bakteriellen Infektion aufgenommen wurden und nicht wegen beispielsweise einer nicht-bakteriellen Infektion oder kardialer Komplikationen.²¹⁶⁻²¹⁸ Schließlich war auch die regelhafte Anwesenheit eines klinischen Pharmazeuten, tägliche gemeinsame Visiten von Hämato-Onkologen und Intensivmedizinern sowie die Implementation von Behandlungsprotokollen und damit einhergehend die Behandlung in Zentren vorteilhaft für das Überleben.^{77,191}

2.9. Ökonomische Aspekte

Die Gesundheitsausgaben für Krebserkrankungen stiegen innerhalb der Europäischen Union kontinuierlich von 35,7 Milliarden (im weiteren Mrd.) Euro im Jahr 1995 auf 83,2 Mrd. Euro im Jahr 2014. In Deutschland erhöhten sie sich in diesem Zeitraum von 11,7 Mrd. Euro auf 21,7 Mrd. Euro, was einem Anstieg von 6,0% auf 6,8% der Gesamtgesundheitsausgaben entspricht.²¹⁹ Es ist davon auszugehen, dass durch die wachsenden KrebspatientInnenzahlen im Zuge des demographischen Wandels und des medizinischen Fortschritts, wie die neu hinzukommenden kostenintensiven diagnostischen sowie therapeutischen Möglichkeiten, die Ausgaben weiter steigen werden.²²⁰ Einen erheblichen Anteil an den Kosten stellen die Ausgaben für Krebsmedikamente dar.²²¹ Die erhöhte Behandlungsanzahl von kritisch kranken KrebspatientInnen in der Intensivmedizin wird Diskussionen über die bestmögliche Ressourcenverteilung entfachen und Veränderungen in der Gesundheitspolitik und der Vergütungsstruktur herbeiführen, um eine hohe Versorgungsqualität zu ermöglichen und zeitgleich die finanzielle Belastung für PatientInnen und Gesellschaft nicht exponentiell wachsen zu lassen.⁴⁰ In verschiedenen Gesundheitssystemen mit Kostenselbstbeteiligung führen Krebsbehandlungen schon jetzt zu

finanziellen Nöten bei PatientInnen und Angehörigen.^{222,223} Die onkologische Intensivmedizin führt nachgewiesenermaßen zu größeren Ausgaben und verstärkter Ressourcennutzung.^{29,224-226} In den USA machte die Intensivmedizin bereits im Jahr 2000 13,3% der Krankenhauskosten und 4,2% der Gesundheitsausgaben aus.²²⁷ Allein die febrile Neutropenie verursacht hohe Kosten durch Hospitalisierung und gegebenenfalls intensivmedizinische Behandlung.²²⁸ Aktuell existieren nur wenige Daten, um kosteneffektive Regelungen für hochqualitative onkologische Intensivmedizin gestalten zu können.⁴⁰ Die SARS-CoV-2-Pandemie hat die Aufmerksamkeit weltweit auf die vorhandenen Versorgungskapazitäten gelenkt. Während global von einer Mortalitätserhöhung bei onkologischen Erkrankungen ausgegangen wird,²²⁹ waren in Deutschland zumindest teilweise Änderungen in der onkologischen Versorgungssituation zu verzeichnen.²³⁰ Auch die Verfügbarkeit beziehungsweise der Mangel an intensivmedizinischen Behandlungsplätzen und die dementsprechende Priorisierung von kritisch kranken PatientInnen mit guter Prognose standen im Fokus.²³¹ Während in Deutschland mit 33,9 (2017) Intensivbetten pro 100.000 Einwohner eine ungewöhnlich hohe Intensivkapazitäten hat, liegen die Intensivbettenzahlen schon im näheren europäischen Ausland in Ländern wie Spanien oder Dänemark mit 9,7 (2014) und 7,8 Betten (2017) pro 100.000 Einwohner bei einem Drittel oder Viertel der hiesigen Kapazität.²³² Ein sinnvolle mögliche Nutzung von Krankheitsschwere-Scores könnte darin bestehen, eine Orientierung und Hilfestellung bei Therapiezielbegrenzungen und End-of-life-decision zu geben und somit mögliche Übertherapien und damit einhergehende Reduzierung von Lebensqualität zu vermeiden.

2.10. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die Gruppe der kritisch kranken neutropenischen onkologischen PatientInnen ist in Deutschland bisher nur in Einzelfällen untersucht worden. Zudem gibt es zu dieser speziellen PatientInnengruppe hinsichtlich der Güte der intensivmedizinischen Krankheitsschwere-Scores nur eine Arbeit aus den 1990er Jahren, welche von den hier verwendeten Scores nur den SAPS II Score untersuchte. Ziel dieser Arbeit ist es, die Gruppe der kritisch kranken neutropenischen PatientInnen auf ihre Intensivmortalität zu untersuchen, die prognostische Aussagefähigkeit der intensivmedizinischen Krankheitsschwere-Scores APACHE II, SAPS II und SOFA hinsichtlich dieser Kohorte zu überprüfen und einen jeweiligen idealen Schwellenwert (Cut-Off) zu bestimmen. Darüber hinaus soll die Kohorte auf Mortalitätsprädiktoren hinsichtlich der PatientInnencharakteristika, des Aufnahmegrunds, der Vital- und Laborparameter, des Infektionsgeschehen sowie der intensivstationären Behandlungsmaßnahmen untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1. PatientInnenauswahl

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center Beobachtungsstudie. Die Daten wurde im Zeitraum vom Januar 2006 bis Januar 2012 auf der internistischen Intensivstation 4B der Klinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Köln erhoben. Im beschriebenen Studienzeitraum konnten 200 PatientInnenfälle für die Studie ausgewählt werden, welche aufgrund ihrer Grunderkrankung oder wegen Therapie-bedingten Komplikationen intensivmedizinisch behandelt werden mussten. Nach Ausschluss von 54 Fällen wegen fehlenden Datensätzen wurden insgesamt 146 PatientInnenfälle von 141 neutropenischen PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Universität zu Köln zur Durchführung der Studie lag vor. Die Untersuchung entspricht den Leitsätzen der Deklaration von Helsinki und dem Leitfaden zur Durchführung klinischer Prüfungen (GCP, good clinical practice).

3.1.1. Einschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie waren die Behandlung auf der internistischen Intensivstation der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln, Volljährigkeit, eine intensivmedizinische Behandlungsdauer von mindestens drei Tagen, eine hämatologische und/oder onkologische Grunderkrankung sowie eine Aplasie, definiert als neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $<1000/\mu\text{l}$, zu einem beliebigen Zeitpunkt des intensivstationären Aufenthalts.¹¹⁷

3.1.2. Ausschlusskriterien

Der Ausschluss von PatientInnen erfolgte bei fehlenden oder unvollständigen PatientInnenakten, welche keine suffiziente Datenerhebung ermöglichten.

3.2. Datenerhebung

Es erfolgte die Erfassung der allgemeinen PatientInnendaten wie Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Verweildauer auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus, hämato-onkologischer Grunderkrankung, Erkrankungsstatus sowie der aktuellen onkologischen Therapielinie, des Stammzelltransplantationsstatus, einer Graft-versus-Host-Disease, Vorerkrankungen, des intensivmedizinischen Aufnahmegrunds, Vorhandensein einer Sepsis und des Infektionsfokus. Zudem wurden an Tag 1-10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28 und 60 die Vitalparameter dokumentiert, wobei jeweils die Maximalwerte innerhalb von 24 Stunden mit der größten Abweichung von der physiologischen Norm ausgewählt wurden. Darüber hinaus wurden die Parameter der eingesetzten Vasopressor- und Beatmungstherapie, der Volumenbilanzierung und Dialyse, Transfusion von Blutprodukten, sowie Laborparameter

und Blutgasanalysen erfasst. Als Grundlage der Datenerfassung dienten Papierakten sowie bereits digitalisierte Akten der betroffenen PatientInnen vom Zeitraum des Intensivstationsaufenthalts mit Arztbriefen, Intensivstations- und Verordnungsbögen, Chemotherapie-, Dialyse- und Beatmungsprotokollen, Labordaten sowie der Pflegedokumentation. Die Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft Access (Version 12) und Microsoft Excel (Version 16.61.1), die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 28 (Version 28.0.0.0). Die Daten wurden pseudoanonymisiert aufgenommen und analysiert, um eine nachträgliche Identifikation der PatientInnen unmöglich zu machen.

3.3. Fehlende Daten oder nicht erhebbare Daten

Vor Beginn der Datenanalyse erfolgte eine Kontrolle der Daten auf Plausibilität, hierbei wurden nicht plausible Angaben zuerst mit den Akteninformationen abgeglichen bzw. korrigiert, sonst als fehlend gewertet. Bei einzelnen fehlenden Parametern wurde bei klinischer Stabilität ein Mittelwert aus den vorhergehenden und nachfolgenden Messwerten bestimmt. Fehlten größere Datenmengen, so erfolgte der Ausschluss der PatientInnen aus der Untersuchung.

3.4. APACHE II

Die Berechnung des Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II) am Tag der intensivstationären Aufnahme erfolgte auf Grundlage des folgenden Punktevergabesystems, wobei die drei Unterabschnitte A, B und C addiert werden. Die maximale Punktzahl des Scores beträgt 71.

Tabelle 7: APACHE II Punktevergabesystem¹⁶²

[A] Physiologische Variablen								
Tief abnorme Werte in Punkten				Normal	Hoch abnorme Werte in Punkten			
+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatur rektal (°C)								
≤ 29,9	30-31,9	32-33,9	34-35,9	36-38,4	38,5-38,9		39-40,9	≥ 41
MAP (mmHg)								
≤ 49		50-69		70-109		110-129	130-159	≥ 160
Herzfrequenz, ventrikulär (min⁻¹)								
≤ 39	40-54	55-69		70-109		110-139	140-179	≥ 180
Atemfrequenz, spontan oder beatmet (min⁻¹)								
≤ 5		6-9	10-11	12-24	25-34		35-49	≥ 50
Oxygenierung, AaDO₂ oder p_aO₂								
a) bei FiO₂ < 0,5 - p_aO₂ verwenden (mmHg)								
<55	55-60		61-70	>70				
b) bei FiO₂ ≥ 0,5 - AaDO₂ verwenden								
				<200		200-349	350-499	≥ 500

pH, arteriell								
<7,15	7,15-7,24	7,25-7,32		7,33-7,49	7,5-7,59		7,6-7,69	≥ 7,7
Natrium im Serum (mmol/l)								
≤110	111-119	120-129		130-149	150-154	155-159	160-179	≥ 180
Kalium im Serum (mmol/l)								
<2,5		2,5-2,9	3-3,4	3,5-5,4	5,5-5,9		6-6,9	≥ 7
Kreatinin im Serum (mg/dl), Verdopplung der Punkte bei ANV								
		<0,6		0,6-1,4		1,5-1,9	2-3,4	≥ 3,5
Hämatokrit (%)								
<20		20-29,9		30-45,9	46-49,9	50-59,9		≥ 60
Leukozyten (Zellzahl x 10⁹/l)								
<1		1-2,9		3-14,9	15-19,9	20-39,9		≥ 40
Glasgow Coma Score (GCS), Punkte = 15 - erhobener GCS								
HCO₃⁻ im Serum, nur nutzen wenn keine arterielle BGA (pH) verfügbar								
<15	15-17,9	18-21,9		22-31,9	32-40,9		41-51,9	≥ 52
[A] SUMME aus 12 Variablen =								
[B] Alter in Jahren								
	≤44	45-54	55-64	65-74	≥75			
Punkte	0	+2	+3	+5	+6			
[B] PUNKTE =								
[C] Chronischer Gesundheitszustand								
Organinsuffizienz oder Immunschwäche, bestehend vor Krankenhausaufnahme (mind. 1 Kriterium):								
Leber × Leberzirrhose × portale Hypertonie × hypertensiv bedingte obere GI-Blutung × hepatische Enzephalopathie/Koma					Immunkompetenz × immunsuppressive Therapie × Chemotherapie × langfristige oder hochdosierte Steroidtherapie × Bestrahlung × Leukämie/Lymphom × AIDS			
Lunge × schwere Ateminsuffizienz × schwere pulmonale Hypertonie (mPAP >40 mmHg) × chronische Hyperkapnie/Hypoxie × sekundäre Polyzythämie × Beatmungsabhängigkeit					Herz × NYHA IV Niere × chronische Dialysepflichtigkeit			
+	non-operativ	postoperativ - Notfall		postoperativ - elektiv				
Punkte	+5	+5		+2				
[C] PUNKTE =								
GESAMTPUNKTZAHL A + B + C =								

MAP, mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck); AaDO₂, Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; FiO₂, fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstofffraktion); ANV, akutes Nierenversagen; GCS, Glasgow Coma Scale; HCO₃⁻, Hydrogencarbonat; BGA, Blutgasanalyse; GI, gastrointestinal; NYHA, New York Heart Association - Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz; mPAP, mean pulmonary arterial pressure (mittlerer pulmonal-arterieller Druck); AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome

3.4.1. Körpertemperatur

Es erfolgte die Übernahme der Temperatur aus der Intensivstationsdokumentation unabhängig vom Messort.

3.4.2. Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Der maximale und minimale mittlere arterielle Blutdruck (im weiteren MAP) wurde aus den höchsten und niedrigsten Blutdrücken am Behandlungstag berechnet.

$$MAP = \text{Diastolischer Blutdruck} + \frac{1}{3} \times (\text{Systolischer Blutdruck} - \text{Diastolischer Blutdruck})$$

3.4.3. Oxygenierung

Die F_iO_2 (fraction of inspired oxygen, inspiratorische Sauerstofffraktion) wurde bei Low-Flow Nasenbrillen mittels folgender Formel berechnet, da sich bei normaler Atemfrequenz und normalem Atemzugvolumen die F_iO_2 um ca. 4% pro zusätzlich appliziertem Liter Sauerstoff erhöht:²³³

$$F_iO_2 = 0.21 + (O_2 \text{ flow (L/min)} \times 0.038)$$

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz $AaDO_2$ wurde nach folgendem Prinzip berechnet:²³⁴

$$AaDO_2 = p_AO_2 - p_aO_2$$

(p_AO_2 , alveolärer Sauerstoffpartialdruck; p_aO_2 , arterieller Sauerstoffpartialdruck)

$$p_AO_2 = p_iO_2 - p_aCO_2 / RQ$$

(p_iO_2 , inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck; p_aCO_2 , arterieller Kohlenstoffdioxid-partialdruck; RQ, respiratorischer Quotient: Verhältnis von ausgeatmetem CO_2 zu aufgenommenem O_2 in einer bestimmten Zeit)

$$P_iO_2 = (p_{atm} - p_{H_2O}) \times F_iO_2$$

(p_{atm} , atmosphärischer Druck; p_{H_2O} , Wasserdampfdruck bei Körpertemperatur 37° C)

3.4.4. Serum Kreatinin

Im Fall eines akuten Nierenversagens verdoppelte sich die vergebene Punktzahl. Hierfür wurde die KDIGO Klassifikation herangezogen, ein akutes Nierenversagen wurde ab einem Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden, ein Anstieg ausgehend von der Baseline um 50% innerhalb von 7 Tagen oder eine Urinausscheidung <0.5 ml/kg/h für mindestens 6 Stunden definiert.²³⁵

3.4.5. Glasgow Coma Scale

Tabelle 8: Glasgow Coma Scale²³⁶

Variablen / Punkte					
+1	+2	+3	+4	+5	+6
Augen öffnen					
gar nicht	auf Schmerzreiz	auf Ansprache	spontan		
Motorische Reaktion					
gar nicht	Strecksynergismen	Beugesynergismen	ungezielt auf Schmerzreiz	gezielt auf Schmerzreiz	auf Aufforderung
Verbale Reaktion					
gar nicht	unverständliche Laute	inadäquate Äußerungen	nicht orientiert	orientiert	
GESAMTPUNKTZAHL GCS: 3 - 15 Punkte					

GCS, Glasgow Coma Scale

Im Falle einer Analgosedierung bereits bei Aufnahme wurde der GCS auf Grundlage des zuletzt vor Analgosedierung beobachteten klinischen Zustands erhoben. Für die Berechnung des APACHE II Scores wurde der ermittelte GCS von der Punktzahl 15 subtrahiert.

3.4.6. Serum Hydrogencarbonat

Das Hydrogencarbonat wurde bei der Score-Ermittlung nur hinzugezogen, wenn keine arterielle Blutgasanalyse mit Bestimmung des pH dokumentiert war.

3.5. SAPS II

Die Berechnung des Simplified Acute Physiology II Score (SAPS II) am Tag der intensivstationären Aufnahme erfolgte auf Grundlage des folgenden Punktevergabesystems, bestehend aus 15 Unterpunkten. Die maximale Punktzahl des Scores beträgt 163.

Tabelle 9: SAPS II Punktevergabesystem¹⁶⁵

Variablen										
Tief abnorme Werte mit Punktzahl				Normal	Hoch abnorme Werte mit Punktzahl					
Alter (Jahre)										
				<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80	
					7	12	15	16	18	
Herzfrequenz (min⁻¹)										
		<40	40-69	70-119	120-159	≥160				
		11	2		4	7				
Systolischer Blutdruck (mmHg)										
		<70	70-99	100-199	≥200					
		13	5		2					
Temperatur (°C)										
				<39	≥39					

					3				
p_aO₂/FiO₂ (mmHg), nur bei beatmeten PatientInnen oder bei Pulmonalkatheter									
	<100 11	100-199 9	≥200 6	-					
Urinausscheidung (l/d)									
		<0,5 11	0,5-0,99 4	≥1,0					
Harnstoff (mg/dl)									
				<60	60-179 6	≥180 10			
Leukozyten (Zellzahl x10⁹/l)									
			<1,0 12	1,0-19,9	≥20 3				
Kalium (mmol/l)									
			<3,0 3	3,0-4,9	≥5,0 3				
Natrium (mmol/l)									
			<125 5	125-144	≥145 1				
HCO₃ im Serum (mmol/l)									
		<15 6	15-19 3	≥20					
Bilirubin (mg/dl)									
				<4,0	4,0-5,9 4	≥6,0 9			
Glasgow Coma Score (GCS), vor Sedierung									
<6 26	6-8 13	9-10 7	11-13 5	14-15					
Vorerkrankungen									
				-	Metastas. Karzinom 9	Hämatomalignom 10	AIDS 17		
ICU-Aufnahmeindikation									
				Elektiv-OP	nicht-chirurgisch 6	Notfall-OP 8			
GESAMTPUNKTZAHL:									

p_aO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂, fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstofffraktion); HCO₃⁻, Hydrogencarbonat; ICU, Intensive Care Unit; OP, chirurgische Operation; Metastas., metastasiertes, AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome

3.5.1. Urinausscheidung

Abhängig vom Tagesaufnahmezeitpunkt wurde die dokumentierte Urinmenge am Aufnahmetag zeitanteilig auf 24h hochskaliert.

3.6. SOFA

Die Berechnung des Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) am Tag der intensivstationären Aufnahme erfolgte aus sechs Parametern. Die maximale Punktzahl des Scores beträgt 24.

Tabelle 10: SOFA Punktvergabesystem¹⁵²

Variablen / Punkte			
+1	+2	+3	+4
Atmung, p_aO₂/FiO₂ (mmHg)			
<400	<300	<200 (+Beatmung)	<100 (+Beatmung)
Gerinnung, Thrombozyten im Blut (Zellzahl x 10⁹/l)			
<150	<100	<50	<20
Leberfunktion, Bilirubin (mg/dl)			
1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Kardiovaskulär, Hypotension (Katecholamindosis in µg/kg/min, mindestens über 1h gegeben)			
MAP <70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin-Gabe	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Zentrales Nervensystem, Glasgow Coma Score (GCS)			
14-13	12-10	9-6	< 6
Nierenfunktion, Kreatinin (mg/dl) oder Urinausscheidung (ml/d)			
1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5 <200
GESAMTPUNKTZAHL:			

p_aO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO₂, fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstofffraktion); MAP, mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)

3.6.1. Atmung

Unabhängig vom Horovitz-Index $\frac{p_aO_2}{F_iO_2}$ konnte die Punktzahl 3 und 4 nur bei gleichzeitiger invasiver Beatmung erreicht werden.

3.7. Statistik

3.7.1. Deskriptive Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde die Statistik- und Analysesoftware SPSS, Version 28.0 verwendet. Zur Beschreibung des PatientInnenkollektivs wurden für die PatientInnengesamtfallzahl sowie für die Untergruppen der Intensivstationsüberlebenden und Intensivstationsverstorbenen sowohl quantitative als auch qualitative Variablen ausgewertet.

Bei den quantitativen (intervallskalierten) Variablen wurden Alter, Body-Mass-Index (im weiteren BMI), Krankenhaustage bis zur Intensivstationsaufnahme, Krankenhaus- und

Intensivstationsliegedauer sowie die am Aufnahmetag erhobenen Vitalparameter (Temperatur, niedrigster arterieller Mitteldruck, maximale Herzfrequenz, Glasgow Coma Scale), Laborparameter (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, Bilirubin, Lactat, C-reaktives Protein, Procalcitonin), Anzahl von dysfunktionalen Organsystemen (nach SOFA, ≥ 2 Punkte pro Organsystem) bei Aufnahme und die intensivmedizinischen Scores APACHE II, SAPS II und SOFA am Aufnahmetag ausgewertet. Im Fall einer Normalverteilung ist die Variable mit Mittelwert und Standardabweichung, im Fall einer nicht vorhandenen Normalverteilung mit Median und Interquartilsabstand (im weiteren IQR) angegeben.

Bei den qualitativen Variablen wurden Versterben auf Intensivstation, Geschlechterverteilung, hämato-onkologische Erkrankung mit Therapielinie bezogen auf den Krankheitsstatus, auto- oder allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation und Graft-versus-Host-Disease mit und ohne invasive Beatmung, zur Aufnahme führendes betroffenes Organsystem, operativer oder nicht-operativer Status, häufige Vorerkrankungen, Infektionsfokus und Sepsis/septischer Schock nach Sepsis-2- und Sepsis-3-Definition, intensivmedizinische Maßnahmen wie invasive mechanische Beatmung, nicht-invasive Beatmung sowie deren Therapieversagen, Katecholamintherapie und Nierenersatzverfahren sowie Transfusionen von Erythrozyten-, Blutplasma- und Thrombozytenkonzentraten ausgewertet. Die Variablenausprägungen sind in absoluten Zahlen sowie Prozent angegeben.

3.7.2. Inferentielle Statistik

Im weiteren Verlauf wurden verschiedene Aspekte auf Unterschiede bezüglich der beiden Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen untersucht. Bei intervallskalierten Variablen wurde zunächst die Normalverteilung optisch mittels eines Histogramms und Q-Q-Diagramms geprüft. Ein t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben wurde durchgeführt, wenn eine Normalverteilung bestand. Sofern keine Normalverteilung angenommen werden konnte, wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung von Unterschieden der zentralen Tendenz bei zwei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Bei kategorialen (qualitativen) Variablen wurde zur Untersuchung eines Zusammenhangs ein Pearson-Chi-Quadrat-Test als Kontingenzanalyse durchgeführt, wobei hier in einer Kreuztabelle die untersuchten Variablen gegeneinander tabelliert wurden. Im Fall von Zellohäufigkeiten < 5 wurde statt des Pearson-Chi-Quadrat-Tests ein exakter Fisher-Test durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden bei einem zweiseitigen p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

3.7.3. Receiver Operating Characteristic

Um die Sensitivität und Spezifität der drei Scoring-Systeme an Tag 1 hinsichtlich der Diskriminierungsfähigkeit von Versterbenden und Überlebenden auf der Intensivstation zu evaluieren und den optimalen Cut-Off Punkt zu bestimmen, wurde eine Receiver Operating Characteristic Analyse (im weiteren ROC) durchgeführt. Hierbei wurde eine ROC-Kurve in einem Diagramm erstellt, in dem für jeden potenziellen Cut-Off entsprechende Werte auf der y-Achse (Sensitivität) und x-Achse (1-Spezifität) eingetragen wurden. Die hierdurch entstandene AUC, welche Werte von 0-1 annehmen kann, wurde neben der graphischen Darstellung zusätzlich inklusive zugehörigem 95%-Konfidenzintervall berechnet; sie stellt die Güte des diagnostischen Tests, in diesem Fall der Krankheitsschwere-Scores, dar. Die dargestellte diagonale Bezugslinie zeigt hierbei eine AUC von 0,5, bei der die Unterscheidung zwischen Überlebenden und Versterbenden nicht über der Wertigkeit einer zufälligen Zuschreibung liegt. Ein AUC-Wert von 0,7-0,8 wird als akzeptabel, ein Wert von 0,8-0,9 als exzellent und ein Wert >0,9 als herausragend gewertet, der Wert 1 kommt praktisch kaum vor.^{237,238}

3.7.4. Cut-Off Bestimmung

Die Sensitivität misst die Fähigkeit des diagnostischen Tests, versterbende PatientInnen als versterbend zu identifizieren. Die Spezifität wiederum beschreibt die Fähigkeit des Tests, überlebende PatientInnen korrekt zu identifizieren (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vierfeldertafel: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV

	Tod	Lebend	
Positiver Test	richtig positiv (rp)	falsch positiv (fp)	PPV = $rp/(rp+fp)$
Negativer Test	falsch negativ (fn)	richtig negativ (rn)	NPV = $rn/(fn+rn)$
	Sensitivität = $rp/(rp+fn)$	Spezifität = $rn/(rn+fp)$	

PPV, positive predictive value (positiver prädiktiver Wert); NPV, negative predictive value (negativer prädiktiver Wert)

Der Cut-Off Wert wurde so gewählt, dass der Test einem Ausschlusszenario entspricht. Dies bedeutet, dass bei einem hohen Punktwert des jeweiligen Krankheitsschwere-Scores, bei dem eine möglichst hohe Spezifität besteht, möglichst viele real Überlebende im Test als Überlebende identifiziert werden. Im Umkehrschluss ist die Zahl der Überlebenden in der positiven Testgruppe, in der PatientInnen als versterbend deklariert wurden, möglichst gering. Das Ausschluss-Testszenario ist im Hinblick auf die Sterblichkeit bei IntensivpatientInnen eine sinnvolle Testart, da eine Anwendung der Scores im klinischen Alltag am ehesten eine Rolle dabei spielt, PatientInnengruppen mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko zu identifizieren und vor einer nicht-zielführenden und gegebenenfalls sogar schädlichen Intensivtherapie zu bewahren. Hierfür wurde eine Spezifität von ca. 95% als

Maßstab festgelegt, der entsprechende Punktwert wurde anhand der ROC-Koordinaten identifiziert und passend zur gesuchten Spezifität auf natürliche Zahlen, wie sie in den drei Scoring-System vorkommen, auf- bzw. abgerundet.

Aus bisherigen Studien ist bekannt,^{146,172,183} dass unabhängig von der untersuchten Population kein Score über eine ausreichend gute Sensitivität und Spezifität verfügt, um in einem Screeningszenario versterbende PatientInnen mit höchster Wahrscheinlichkeit zu erkennen, ohne zeitgleich eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen zu erzeugen, denen fälschlicherweise keine intensivmedizinische Therapie empfohlen werden würde. Zudem kann aus einem Testergebnis, welches potenzielles Versterben mit einer großen Bandbreite an Mortalitätswahrscheinlichkeiten erkennt, keine weitere klinische Entscheidungshilfe abgeleitet werden, da PatientInnen bei der Anwendungsart der Scores, wie sie in dieser Arbeit genutzt werden, bereits als potenzielle Kandidaten für eine intensivmedizinische Behandlung identifiziert worden sind. Aus diesem Grund wurde auf ein Screeningszenario mit einer möglichst hohen Sensitivität und einer geringeren Spezifität verzichtet. Auch die Berechnung des Youden-Index²³⁸ zur Bestimmung eines rechnerisch besten Cut-Off Werts wurde aus dem Grund der klinischen Irrelevanz im hiesigem Fall nicht durchgeführt.

Für die jeweiligen Cut-Off Punktwerte wurden für alle Scores diagnostische Kreuztabellen mit den jeweiligen Fallzahlen erstellt. Außerdem wurden positive und negative Vorhersagewerte (Tabelle 11) berechnet – der positive Vorhersagewert (positive predictive value, im weiteren PPV) gibt die Wahrscheinlichkeit des Versterbens an, nachdem ein positives Testergebnis vorliegt. Der negative Vorhersagewert (negative predictive value, im weiteren NPV) gibt die Wahrscheinlichkeit des Überlebens an, nachdem ein negatives Testergebnis vorliegt.²³⁸

Zudem wurde die positive (LR+) und negative Likelihood-Ratio (LR-) berechnet:

$$LH^+ = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}} \quad LH^- = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}}$$

Somit ist der positive Likelihood-Quotient die Wahrscheinlichkeit, als Kranker/Sterbender ein positives Testergebnis zu erhalten, dividiert durch die Wahrscheinlichkeit, als Gesunder/Überlebender ein positives Testergebnis zu erhalten. Analog dazu ist die negative Likelihood-Ratio definiert. Die Quotienten können eine Aussage über die Güte des durchgeführten Tests machen. Ein Test mit einer LR+ über 3 gilt als akzeptabel aussagekräftig, ein Test mit einer LR+ über 10 als Test mit guter Aussagekraft. Bei einem Test mit einer LR- unter 0,3 gilt dieser als akzeptabel aussagekräftig, ein LR- unter 0,1 entspricht einer guten Aussagefähigkeit.²³⁹

3.7.5. Logistische Regression

Mittels multivariabler binär logistischer Regressionsanalyse wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen der abhängigen, binären Variable des Versterbens auf der

Intensivstation und mehreren unabhängigen Variablen bestand. Die unabhängigen Variablen wurden aufgrund ihrer Signifikanz in den vorangegangenen Tests (Kapitel 3.7.2) bezüglich der Unterscheidung zwischen der Gruppe der Verstorbenen und der Überlebenden ausgewählt. Kategoriale Variablen mit >2 Kategorien wurden Dummy-kodiert. Gab es einen klinisch sinnvollen Cut-Off bei intervallskalierten Variablen, so wurde diese dichotom umkodiert. Im Fall des Ausschlusses einer signifikanten Variable aufgrund klinischer Überlegungen im Voraus, wurde dies begründet. Im Anschluss wurde die Regression als eine rückwärtsgerichtete, schrittweise Auswahl durchgeführt, bei der alle Variablen mit einer Signifikanz $p \geq 0,1$ ausgeschlossen. Variablen mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ wurden eingeschlossen. Nicht-ausgeschlossene Variablen mit einem Signifikanzniveau von $p = > 0,05$ wurden nur in der Regression belassen, sofern sie die Güte des Modells verbesserten. Für die final verbleibenden Variablen wurde das Odds-Ratio sowie das 95%-Konfidenzintervall berechnet. Das Odds-Ratio bezeichnet das Verhältnis der Chancen (Odds) von Gruppe A zu Gruppe B, dass ein bestimmtes Ereignis, hier das Versterben, eintritt. Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV sowie positive und negative Likelihood-Ratio des Modells wurden ermittelt. Abschließend wurde die Güte des Modells im Rahmen einer ROC-Analyse als AUC berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. PatientInnencharakteristika

Beim ausgewerteten PatientInnenkollektiv (Tabelle 12) handelt es sich um 146 PatientInnenfälle, wobei 6 PatientInnen zweimal aufgenommen wurden. 36,3% waren Frauen, das mediane Alter betrug 57 Jahre, der durchschnittliche BMI 24,8. Die PatientInnen wurden im Median nach 16,5 Tagen im Krankenhaus auf die Intensivstation aufgenommen und wurden im Median 7 Tage auf der Intensivstation und 41 Tage im Krankenhaus behandelt. 8,9% der PatientInnen hatten eine onkologische, 91,1% eine hämatologische Grunderkrankung. Die häufigste hämatologische Grunderkrankung (Tabelle 12) war eine akute myeloische Leukämie (im weiteren AML) mit 37%, gefolgt von den Non-Hodgkin-Lymphomen (im weiteren NHL) und einer akuten lymphatischen Leukämie (im weiteren ALL) mit jeweils 13% und einem Hodgkin-Lymphom mit 7,5%. In sieben Fällen war die zugrundeliegende Panzytopenie iatrogen bedingt, verursacht unter anderem durch die Medikamente Methotrexat, Leflunomid und Metamizol, bei den sonstigen 7 Fällen handelte es sich um ein myelodysplastisches Syndrom oder eine Osteomyelofibrose.

Bei knapp über der Hälfte (Tabelle 12) des PatientInnenkollektivs (52,2%) handelte es sich bezüglich der Krebsdiagnose um die Erstdiagnose-Behandlung, 26,7% wurden im Rahmen einer rezidivierenden Erkrankung behandelt, davon 19,2% bei Erstrezidiv, und 4,8% bei Zweitrezidiv. Bei 20,5% handelte es sich um einen Progress der hämato-onkologischen Erkrankung.

Bei knapp einem Viertel aller PatientInnen war zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits eine Stammzelltransplantation durchgeführt worden, davon waren 28,6% autolog und 71,4% allogene (Tabelle 12). Die Hälfte aller autologen HSZT-PatientInnen wurde invasiv beatmet, während es bei den allogenen HSZT-PatientInnen 84% waren. 10,3% der PatientInnen (71% der allogenen HSZT-PatientInnen) litten bei Aufnahme an einer Graft-versus-Host-Disease, wovon 93% invasiv beatmet werden mussten.

Bei 13% der PatientInnen war eine Herzinsuffizienz vorbestehend (Gesamtvorerkrankungen s. Anhang - Tabelle 32), eine Tachyarrhythmia absoluta (im weiteren TAA) hatten 31,5% der PatientInnen in ihrer Vorgeschichte. Mittelschwere und schwere chronische Nierenerkrankungen bestanden bei 18,5%, Lebererkrankungen bei 15,1% der PatientInnen. Sonstige häufigere Vorerkrankungen waren Diabetes Mellitus (9,6%), Lungenerkrankungen (7,5%) und Myokardinfarkte (6,8%).

Nur 3,4% der PatientInnen wurde notfallmäßig postoperativ aufgenommen, alle sonstigen Aufnahmen (96,6%) waren nicht-operativ. Eine elektive postoperative Aufnahme erfolgte in keinem Fall.

Tabelle 12: PatientInnencharakteristika

	Total	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
PatientInnenzahl	146	92 (63)	54 (37)	
Alter in Jahren	57 (42-63)	57 (40-63)	57 (45-63)	0,72
Geschlecht				0,62
- weiblich	53 (36,3%)	32 (34,8)	21 (38,9)	-
- männlich	93 (63,7)	60 (65,2)	33 (61,1)	-
BMI	24,8 (±4,4)	24,8 (±4,4)	24,9 (±4,4)	0,87
Krankenhaus-Liegedauer bis ICU-Aufnahme in Tagen	16,5 (9-25)	15 (5-24)	18 (11-26)	0,071
ICU-Liegedauer in Tagen	7 (4-16)	7 (4-13)	8 (5-17)	0,056
Krankenhaus-Liegedauer in Tagen	41 (25-63)	48 (30-71)	31 (20-49)	<0,001
SCORES				
- APACHE II	24 (21-29)	23 (20-28)	27 (23-32)	<0,001
- SAPS II	53 (45-63)	50 (42-58)	61 (51-71)	<0,001
- SOFA	9 (7-11)	8 (6-10)	11 (8-12)	<0,001
GRUNDERKRANKUNG				
Onkologische solide Tumoren	13 (8,9)	9 (9,8)	4 (7,4)	0,77
Hämatologische Erkrankungen	133 (91,1)	83 (90,2)	50 (92,6)	0,046
- AML	54 (37)	30 (32,6)	24 (46,2)	
- ALL	19 (13)	10 (10,7)	9 (16,6)	
- Non-Hodgkin-Lymphom	19 (13)	12 (13,0)	7 (13,0)	
- Hodgkin-Lymphom	11 (7,5)	9 (9,8)	2 (3,7)	
- CLL	9 (6,2)	9 (9,8)	0 (0)	
- Multiples Myelom	7 (4,8)	2 (2,2)	5 (9,3)	
- Panzytopenie, iatrogen	7 (4,8)	6 (6,5)	1 (1,9)	
- Sonstige	7 (4,8)	5 (5,4)	2 (3,7)	
HÄMATO-ONKOLOGISCHE THERAPIELINIE				0,12
- Erstdiagnose	77 (52,2)	54 (58,7)	23 (42,6)	
- Progress	30 (20,5)	14 (15,2)	16 (29,6)	
- 1. Rezidiv	28 (19,2)	19 (20,7)	9 (16,7)	
- 2. Rezidiv	7 (4,8)	3 (3,3)	4 (7,4)	
- 3. Rezidiv	4 (2,7)	2 (2,2)	2 (3,7)	
HÄMATOPOETISCHE STAMMZELLTRANSPLANTATION	35 (24,0)	14 (15,2)	21 (38,9)	
autolog, bestehend vor Aufnahme	10 (6,8)	6 (6,5)	4 (7,4)	>0,999
- davon invasiv beatmet	5 (3,4)	1 (1,1)	4 (7,4)	
allogen, bestehend vor Aufnahme	25 (17,1)	8 (8,7)	17 (31,5)	0,001
- davon invasiv beatmet	21 (14,4)	4 (4,3)	17 (31,5)	
GvHD, bestehend vor Aufnahme	15 (10,3)	4 (4,3)	11 (20,4)	0,004
- davon invasiv beatmet	14 (9,6)	3 (3,3)	11 (20,4)	
VORERKRANKUNGEN mit signifikanter Mortalitätserhöhung				
- TAA	46 (31,5)	23 (25)	23 (42,6)	0,027
- Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz	27 (18,5)	12 (44,4)	15 (55,6)	0,027
SEPSIS				
Sepsis-2 (Sepsis und septischer Schock)	96 (65,8)	51 (55,4)	45 (83,3)	<0,001
Sepsis-3 (Sepsis und septischer Schock)	123 (84,2)	77 (83,7)	46 (85,2)	0,81
- davon Septischer Schock	81 (55,5)	50 (54,3)	31 (57,4)	0,72
AUFNAHMESTATUS				
- nicht-operativ	141 (96,6)	89 (96,7)	52 (96,3)	0,89
- Notfall postoperativ	5 (3,4)	3 (3,3)	2 (3,7)	1,0
INTENSIVSTATIONSMORTALITÄT	54 (37)			

signifikante p-Werte <0,05 kursiv dargestellt, kategoriale Variablen angegeben als n (%); kontinuierliche Variablen angegeben als Median (IQR), Ausnahme BMI (Mittelwert (Standardabweichung)); ICU, Intensive Care Unit; ALL, Akute Lymphatische Leukämie; AML, Akute Myeloische Leukämie; CLL, Chronisch Lymphatische Leukämie; GvHD, Graft-versus-Host-Disease; TAA; Tachyarrhythmia absoluta; TIA, Transistorische ischämische Attacke; n, Stichprobengröße; IQR, Interquartilsabstand

4.1.2. Infektion und Sepsis

Nach Sepsis-2 Kriterien⁹⁰ wurde im Rahmen der klinischen Tätigkeit durch die behandelnden ÄrztInnen bei zwei Drittel (65,8%) der Fälle eine Sepsis oder ein septischer Schock diagnostiziert (Tabelle 12). Unter der retrospektiven Anwendung der aktuellen Sepsis-3 Kriterien war diese Zahl beträchtlich höher: Bei 84,2% der Fälle bestand während der intensivmedizinischen Behandlung eine Sepsis, hiervon bereits bei 80,2% am Aufnahmetag. Einen septischen Schock erlitten mit 55% gut die Hälfte aller Fälle im Rahmen ihres Aufenthalts, bei 18,5% manifestierte sich dieser bereits am Aufnahmetag.

Im Fall von Infektionen, welche in 84,2% der Fälle während des Intensivstationsaufenthalts diagnostiziert wurden, waren diese mit 45,2% fast zur Hälfte pulmonal bedingt, 12% hatten eine gastrointestinale Ursache (Abbildung 1). Bei 25,3% konnte kein Infektionsfokus ermittelt werden.

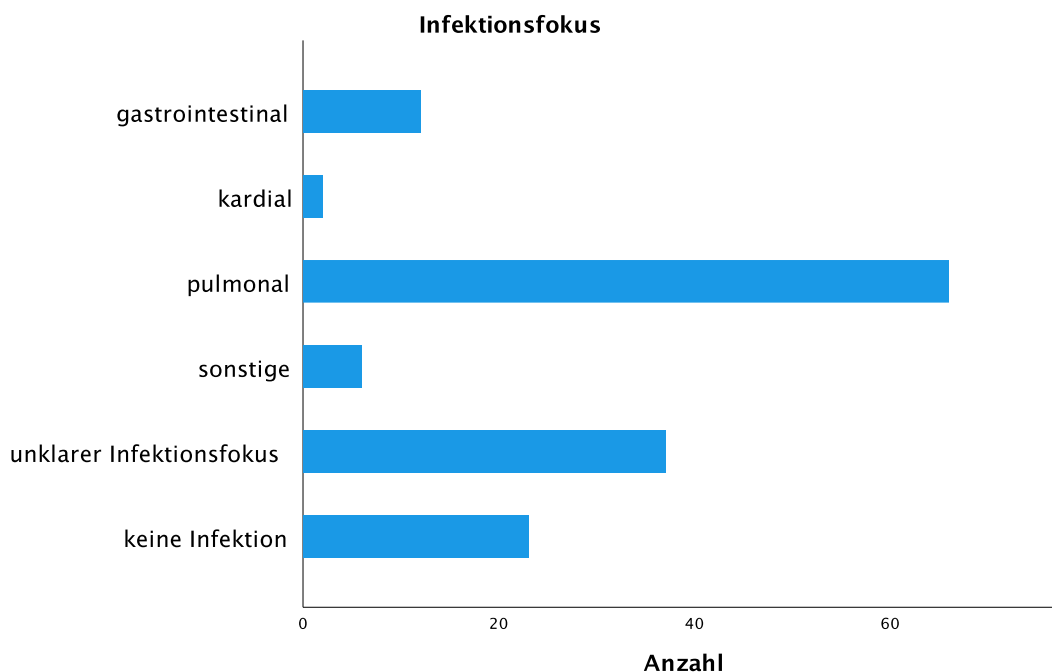


Abbildung 1: Infektionsfokus

Beim häufigsten intensivstationären Aufnahmegrund (Abbildung 2) handelte es sich um einen Verdacht bzw. eine bestätigte Sepsis mit 37,7%, diagnostiziert nach den zum Untersuchungszeitpunkt geltenden Sepsis-2 Kriterien (Tabelle 13).⁹⁰ Respiratorische Ursachen waren mit 33,6% die zweithäufigsten, neurologische sowie kardiovaskuläre Ursachen mit jeweils 7,5% die dritthäufigsten Aufnahmegründe. Nur in fünf Fällen handelte es sich um nicht-elektive postoperative Aufnahmen, alle anderen PatientInnen wurden aus nicht-operativen Gründen aufgenommen. Bei knapp über zwei Drittel der PatientInnen bestand am Aufnahmetag ein Zweifachorganversagen, gefolgt von einem Dreifachorganversagen bei 28,8% und einem Einfachorganversagen bei 15,8% der PatientInnen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Intensivmedizinische Behandlungscharakteristika

	Total	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
PatientInnenzahl	146	92 (63)	54 (37)	
AUFNAHMEGRUND ORGANSYSTEM				<i>0,046</i>
- septisch	55 (37,7)	37 (40,2)	18 (33,3)	
- respiratorisch	49 (33,6)	23 (25,0)	26 (48,1)	
- kardiovaskulär	11 (7,5)	6 (6,5)	5 (9,3)	
- neurologisch	11 (7,5)	10 (6,8)	1 (1,9)	
- gastrointestinal	10 (6,8)	8 (8,7)	2 (3,7)	
- sonstiges	8 (5,5)	6 (6,5)	2 (3,7)	
- metabolisch	2 (1,4)	2 (2,2)	0 (0)	
INFEKTIONSFOKUS				0,7
- pulmonal	66 (45,2)	42 (45,7)	24 (44,4)	
- unklarer Infektionsfokus	37 (25,3)	23 (25)	14 (25,9)	
- keine Infektion	23 (15,8)	15 (16,3)	8 (14,8)	
- gastrointestinal	12 (8,2)	8 (8,7)	4 (7,4)	
- sonstige	6 (4,1)	2 (2,2)	4 (7,4)	
- kardial	2 (1,4)	2 (2,2)	0 (0)	
ANZAHL AN ORGANVERSAGEN, nach SOFA				<i>0,001</i>
- 0	1 (0,7)	1 (1,1)	0 (0)	
- 1	23 (15,8)	21 (22,8)	2 (3,7)	
- 2	52 (35,6)	36 (39,1)	16 (29,6)	
- 3	42 (28,8)	23 (25,0)	19 (35,2)	
- 4	20 (13,7)	7 (7,6)	13 (24,1)	
- 5	7 (4,8)	4 (4,3)	3 (5,6)	
- 6	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,9)	
LABORPARAMETER				
- Hämoglobin (g/dl)	8,8 (7,9-9,6)	8,9 (7,9-9,6)	8,6 (7,9-9,6)	0,79
- Leukozyten ($\times 10^9/L$)	0,17 (0,04-0,5)	0,18 (0,06-0,54)	0,12 (0,04-0,4)	0,17
- Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	15 (9-29)	18 (10-31)	13 (8-21)	<i>0,04</i>
- Kreatinin (mg/dl)	0,94 (0,68-1,52)	0,9 (0,66-1,28)	1,14 (0,81-1,87)	0,07
- Bilirubin (mg/dl)	1,2 (0,8-3,2)	1,1 (0,7-2,6)	1,8 (0,8-4,4)	0,17
- Lactat (mmol/l)	1,7 (1,2-2,6)	1,9 (1,2-2,6)	1,5 (1,1-3,0)	0,57
- CRP (mg/l)	250 (154-331)	248 (125-328)	271 (218-346)	<i>0,02</i>
- PCT (ng/ml)	3,7 (1-12,4)	3,7 (0,7-13,1)	4,3 (1,6-10,8)	0,51
VITALPARAMETER				
- Temperatur (°C)	37,8 (36,6-38,8)	37,8 (36,5-38,8)	38,0 (36,8-38,8)	0,76
- minimaler MAP (mmHg)	61,6 ($\pm 17,1$)	64 (± 16)	58 (± 18)	<i>0,04</i>
- maximale Herzfrequenz (bpm)	130 (110-150)	130 (108-147)	132 (115-154)	0,29
- Glasgow Coma Scale	15 (13-15)	15 (14-15)	15 (13-15)	0,08
INTENSIVMEDIZINISCHE MAßNAHMEN				
Beatmung, invasiv	77 (52,7)	27 (29,3)	50 (92,6)	<i><0,001</i>
Beatmung, nicht-invasiv	30 (20,5)	20 (21,7)	10 (18,5)	0,64
- keine sekundäre Intubation	16 (11,0)	16 (17,4)	0 (0)	-
- sekundäre Intubation	14 (9,6)	4 (4,3)	10 (18,5)	-
Katecholamintherapie	83 (56,8)	33 (35,9)	50 (92,6)	<i><0,001</i>
Nierenersatztherapie	39 (26,7)	13 (14,1)	26 (48,1)	<i><0,001</i>
TRANSFUSIONEN, Anzahl an PatienInnen				
- Erythrozytenkonzentrate	132 (90,4)	80 (87,0)	52 (96,3)	0,064
- Fresh Frozen Plasma	58 (39,7)	25 (27,2)	33 (61,1)	<i>0,001</i>
- Thrombozytenkonzentrate	126 (86,3)	76 (82,6)	50 (92,6)	0,09

signifikante p-Werte <0,05 kursiv dargestellt, kategoriale Variablen angegeben als n (%); kontinuierliche Variablen angegeben als Median (IQR), Ausnahme MAP (Mittelwert (Standardabweichung)); Intensivmedizinische Maßnahmen bezogen auf den gesamten Intensivstationsaufenthalt; Blutprodukte bezogen auf Anzahl an PatientInnen; CRP; C-reaktives Protein; PCT, Procalcitonin; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck; bpm, Schläge pro Minute; n, Stichprobengröße; IQR, Interquartilsabstand

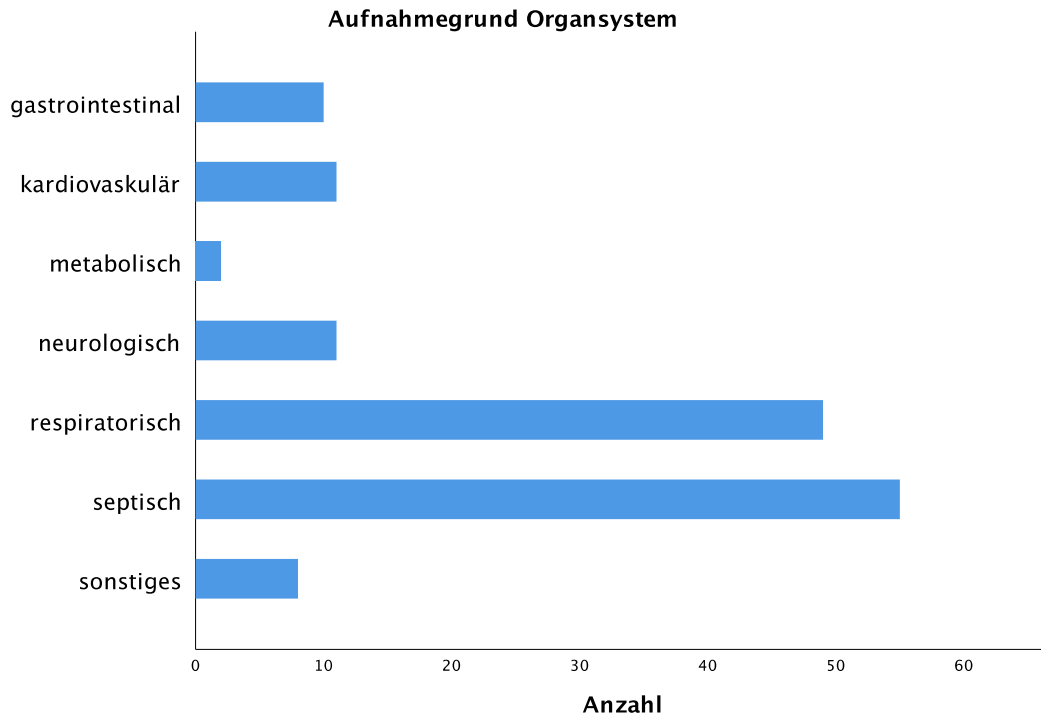


Abbildung 2: Aufnahmegrund - Organsystem

4.1.3. Scores

Der APACHE II Score an Tag 1 betrug im Median 24 mit einem Interquartilsabstand von 8 bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 71 (Tabelle 14). Das Minimum betrug 12 Punkte, das Maximum 48 Punkte. SAPS II betrug am Aufnahmetag Median 53 Punkte bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 163, der Interquartilsabstand betrug 18 – minimaler Wert war 29, der Maximalwert 107. Der Median des SOFA Scores am ersten Behandlungstag betrug 9 bei einem Interquartilsabstand von 4 bei einer theoretischen Maximalpunktzahl von 24. Das Minimum betrug 2 Punkte, das Maximum 19 Punkte.

Tabelle 14: Krankheitsschwere-Scores an Tag 1

Tag 1 (n=146)	Median (IQR)	Min	Max
APACHE II	24 (21-29)	12	48
SAPS II	53 (45-63)	29	107
SOFA	9 (7-11)	2	19

IQR, Interquartilsabstand; Min, Minimum; Max, Maximum

4.1.4. Vital- und Laborparameter

Neben einer Leukopenie ($0,17 \times 10^9/L$) hatten die PatientInnen im Median am Aufnahmetag (Tabelle 13) eine schwere Anämie bei 8,8 g/dl Hämoglobin, eine ausgeprägte Thrombozytopenie bei $15 \times 10^9/L$, ein normwertiges Serumkreatinin (0,94 mg/dl) sowie ein leicht erhöhtes Gesamtbilirubin (1,2 mg/dl). Das Lactat betrug im Median 1,7 mmol/l und lag

somit im Referenzbereich. Die Entzündungsparameter CRP mit 250 mg/l und Procalcitonin (PCT) mit 3,7 ng/ml waren im Median deutlich erhöht. Hinsichtlich der Vitalparameter (Tabelle 13) am Aufnahmetag waren die PatientInnen im Median bei 37,8° C subfebril, der minimale arterielle Mitteldruck lag im Mittelwert mit knapp unter 62 mmHg im hypotensiven Bereich, die mediane maximale Herzfrequenz war mit 130 deutlich im tachykarden Bereich, die Glasgow Coma Scale Punktzahl mit Median 15 unauffällig.

4.1.5. Intensivmedizinische Maßnahmen und Transfusionen

Knapp über die Hälfte aller PatientInnen (52,7%) mussten invasiv beatmet werden. Bei 20,5% wurde eine nicht-invasive Beatmung eingesetzt (Tabelle 13), in 47% dieser Fälle mussten die PatientInnen bei einem Versagen der nicht-invasiven Beatmung sekundär intubiert werden. Eine Katecholamintherapie erhielten ebenfalls knapp über die Hälfte (56,8%) aller PatientInnen. Im Rahmen des intensivstationären Aufenthalts wurde bei ca. einem Viertel (26,7%) der PatientInnen eine Nierenersatztherapie durchgeführt.

Bei knapp über 90% der untersuchten Gruppe wurden im Rahmen des intensivstationären Aufenthalts Erythrozytenkonzentrate transfundiert, bei nahezu ebenso vielen (86,3%) PatientInnen erfolgte mindestens eine Thrombozytenkonzentrat Transfusion (Tabelle 13). In 39,7% der Fälle wurde mindestens eine Transfusion von Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma, im weiteren FFP) durchgeführt.

4.2. Outcome

Von den 146 untersuchten PatientInnenfällen, welche auf die Intensivstation aufgenommen wurden, überlebten die PatientInnen in 92 Fällen, was 63% aller Fälle entspricht (Abbildung 3). In 54 Fällen (37%) verstarben die PatientInnen auf der Intensivstation.

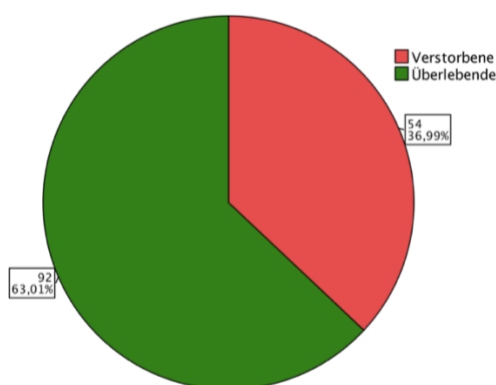


Abbildung 3: Intensivmortalität

4.3. Inferentielle Statistik

4.3.1. Scores

In der Folge wurden die drei am Aufnahmetag erhobenen Krankheitsschwere-Scores hinsichtlich der Gruppe der Überlebenden und der Verstorbenen auf Unterschiede

untersucht (Tabelle 12). Bei keinem der drei Scores konnte nach optischer Analyse von einer Normalverteilung ausgegangen werden (Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6).

Beim APACHE II Score zeigte der Mann-Whitney-U-Test bei einem Median von 23 bei Überlebenden und 28 Punkten bei Verstorbenen, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,001$) waren.

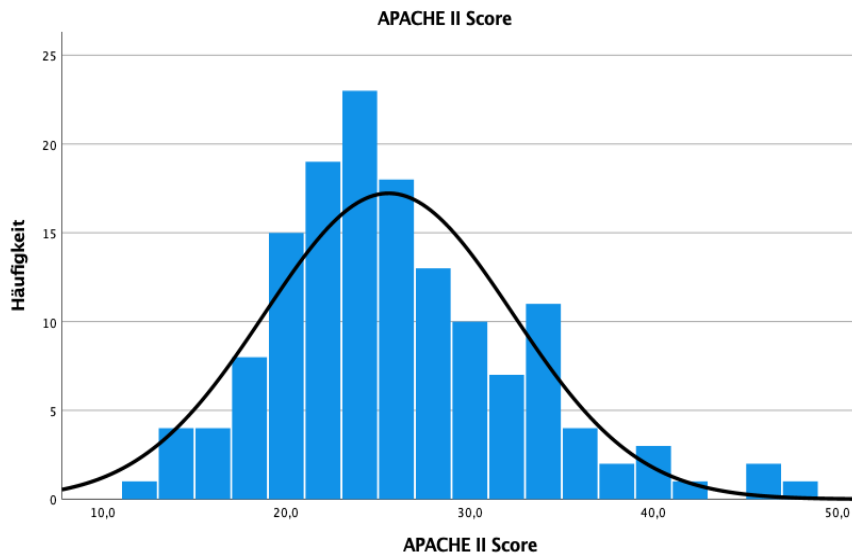


Abbildung 4: Histogramm - APACHE II an Tag 1

Auch beim SAPS II Score konnte der Mann-Whitney-U-Test ein signifikantes Ergebnis bei einem $p < 0,001$ zeigen, der Median am Aufnahmetag betrug bei Überlebenden 50 und bei Verstorbenen 61 Punkte.

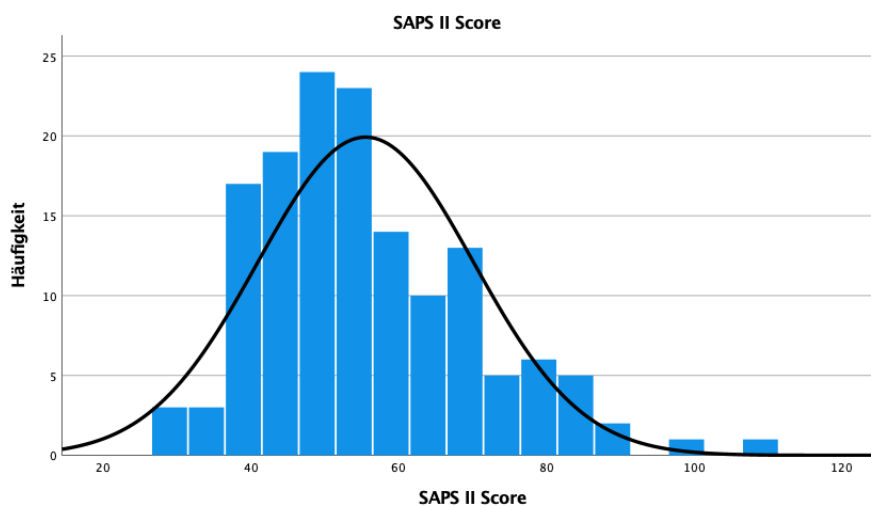


Abbildung 5: Histogramm - SAPS II an Tag 1

Wie bei den anderen beiden Scores war der Mann-Whitney-U-Test beim SOFA Score erneut eindeutig signifikant ($p < 0,001$) hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Gruppen der Überlebenden (Median 8) und Verstorbenen (Median 11).

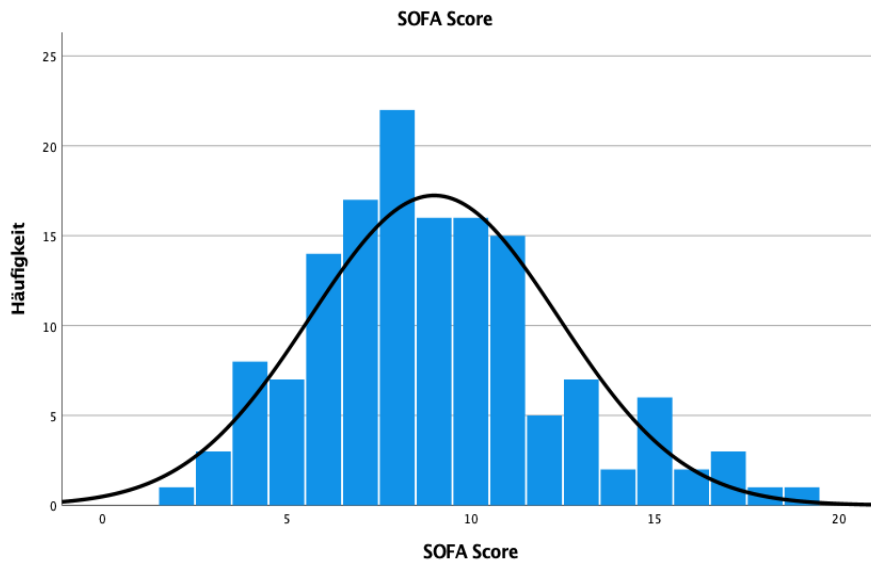


Abbildung 6: Histogramm - SOFA an Tag 1

4.3.2. Receiver Operating Characteristic

Zur weiteren Gütebestimmung der Krankheitsschwere-Scores wurden die jeweiligen ROC-Kurven der Scores an Tag 1 in Bezug auf die Intensivmortalität erstellt (Abbildung 7) und alle ROC-Koordinaten berechnet (s. Anhang - Tabelle 33).

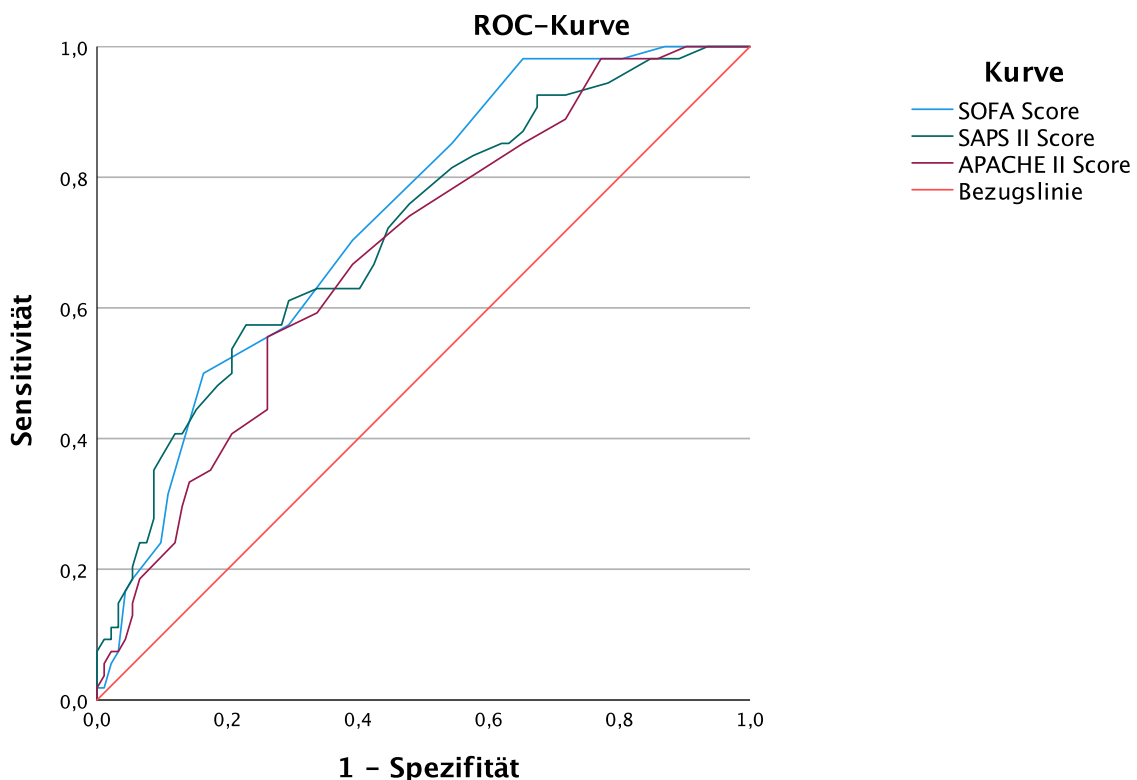


Abbildung 7: ROC - Scores an Tag 1

Beim APACHE II Score betrug die AUC 0,682 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,59-0,77 ($p < 0,001$). Der SAPS II AUC-Wert bezüglich der Mortalitätsdiskriminierung war 0,72 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,63-0,80 und bei SOFA 0,73 bei einem 95%-

Konfidenzintervall von 0,65-0,81 (Tabelle 15). Somit zeigten alle drei Scores einen signifikanten Unterschied zu einem AUC-Wert 0,5, hierbei hatte der APACHE II Score den niedrigsten AUC-Wert der drei Scores, SAPS II und SOFA wiederum zeigten eine bessere Diskriminierung, wobei der SOFA Score minimal besser abschnitt.

Tabelle 15: ROC - Scores an Tag 1

n=146	AUC	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler
APACHE II	0,682	0,594-0,769	0,045
SAPS II	0,715	0,629-0,800	0,044
SOFA	0,734	0,653-0,814	0,041

AUC, Area Under the Curve

4.3.3. Cut-Off Bestimmung

Für das Testszenario wurde 94,6% als Spezifität bei allen drei Tests gewählt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 16 dargestellt, im weiteren Verlauf sind die Kreuztabellen zu APACHE II (Tabelle 17), SAPS II (Tabelle 18) und SOFA (Tabelle 19) abgebildet. Der SAPS II Score hatte die höchste Sensitivität bei 20,4%, gefolgt von SOFA (18,5%) und APACHE II (14,8%). Der positive prädiktive Wert betrug in absteigender Reihenfolge 68,8% (SAPS II), 66,6% (SOFA) und 61,5% APACHE II), der negative prädiktive Wert lag bei 66,9% (SAPS II), 66,4% (SOFA) und 65,2% (APACHE II). Die positive Likelihood-Ratio befand sich bei SAPS II mit 3,78 und SOFA mit 3,43 im akzeptablen Gütebereich, bei APACHE II mit 2,74 jedoch nicht. Bei der negativen Likelihood-Ratio hatte SAPS II mit 0,84 die höchste Güte, gefolgt von SOFA (0,86) und APACHE II (0,90) – der akzeptable Gütebereich wurde hier in keinem Fall erreicht.

Tabelle 16: Zusammenfassung der Cut-Off Punktwahl

	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	LR+	LR-
APACHE II	35	14,8%	94,6%	61,5%	65,4%	2,74	0,90
SAPS II	76	20,4%	94,6%	68,8%	66,9%	3,78	0,84
SOFA	14	18,5%	94,6%	66,6%	65,4%	3,43	0,86

PPV, positive predictive value (positiver prädiktiver Wert); NPV, negative predictive value (negativer prädiktiver Wert); LR+, positive Likelihood-Ratio; LR-, negative Likelihood-Ratio

Tabelle 17: Kreuztabelle APACHE II Score - Cut-Off 35 Punkte an Tag 1

APACHE II	Tatsächliches Outcome			
Vorhersage	Verstorbene	Überlebende	Gesamt	Vorhersagewert
Verstorbene	8	5	13	PPV=61,5%
Überlebende	46	87	133	NPV=65,4%
Gesamt	54	92	146	
	Sensitivität =14,8%	Spezifität =94,6%		

PPV, positive predictive value (positiver prädiktiver Wert); NPV, negative predictive value (negativer prädiktiver Wert)

Tabelle 18: Kreuztabelle SAPS II Score - Cut-Off 76 Punkte an Tag 1

SAPS II	Tatsächliches Outcome			
Vorhersage	Verstorbene	Überlebende	Gesamt	Vorhersagewert
Verstorbene	11	5	16	PPV=68,8%
Überlebende	43	87	130	NPV=66,9%
Gesamt	54	92	146	
	Sensitivität =20,4%	Spezifität =94,6%		

PPV, positive predictive value (positiver prädiktiver Wert); NPV, negative predictive value (negativer prädiktiver Wert)

Tabelle 19: Kreuztabelle SOFA Score - Cut-Off 14 Punkte an Tag 1

SOFA	Tatsächliches Outcome			
Vorhersage	Verstorbene	Überlebende	Gesamt	Vorhersagewert
Verstorbene	10	5	15	PPV=66,6%
Überlebende	44	87	131	NPV=65,4%
Gesamt	54	92	146	
	Sensitivität =18,5%	Spezifität =94,6%		

PPV, positive predictive value (positiver prädiktiver Wert); NPV, negative predictive value (negativer prädiktiver Wert)

4.3.4. PatientInnencharakteristika

Die PatientInnencharakteristika der beiden Gruppen der Intensivstationsüberlebenden und der Intensivstationsverstorbenen wurden auf mögliche Unterschiede untersucht (Tabelle 12). Bis auf den BMI war keine Variable normalverteilt (s. Anhang - Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15). Im Alter (Median jeweils 57 Jahre) unterschieden sich die Gruppen der Überlebenden nicht signifikant von der Gruppe der Verstorbenen, wie

auch der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test unterstrich ($p=0,72$). Im Pearson-Chi-Quadrat-Test konnten hinsichtlich der Mortalität und des Geschlechts keine Unterschiede in den Gruppen gefunden werden ($p=0,62$), hier lag die Mortalität der Frauen bei 39,6% und bei den Männern bei 35,4%. Bezüglich des BMI ergab der t-Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,87$), die Mittelwerte waren hier nahezu identisch (Überlebende 24,8, Verstorbene 24,9). Hierbei ist zu erwähnen, dass aufgrund von fehlenden Größen und/oder Gewichtsangaben nur 117 Fälle in die Auswertung eingingen. Bezüglich der Krankenhaustage vor intensivmedizinischer Aufnahme sowie der Intensivstationsverweildauer waren die Unterschiede knapp nicht signifikant ($p=0,054$ und $p=0,071$). Hinsichtlich der Krankenhausliegedauer ergab der Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen bei $p<0,001$. Der Median der Krankenhausverweildauer überlebender PatientInnen lag bei 48 Tagen, bei verstorbenen bei einem Median von 31 Tagen. Weder in der Gruppe der nicht-operativ ($p=0,89$) aufgenommenen noch in der Gruppe der notfallmäßig postoperativ aufgenommenen ($p=1,0$) PatientInnen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen (Tabelle 12).

Hinsichtlich der Vorerkrankungen (Gesamtvorerkrankungen s. Anhang - Tabelle 32) ergab sich lediglich bei bestehender oder stattgehabter Tachyarrhythmia absoluta ($p=0,027$) sowie bei vorbekannter mittel bis schwerer chronischen Niereninsuffizienz ($p=0,027$) ein signifikanter Gruppenunterschied im Pearson-Chi-Quadrat-Test (Tabelle 12). Bei einer Tachyarrhythmia in der Vorgeschichte verstarben die Hälfte der betroffenen PatientInnen, bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz sogar 55,6%.

4.3.5. Hämato-onkologische Grunderkrankung

In Hinblick auf eine onkologische Grunderkrankung konnte mittels exaktem Fisher-Test bei kleiner Fallzahl kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Mortalität ermittelt werden ($p=0,76$). Bezüglich Gruppenunterschieden hinsichtlich der zugrundeliegenden hämatologischen Erkrankung (Tabelle 12) ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,046$). Die Mortalität für die hämato-onkologischen PatientInnen lag zusammengefasst bei 39,5%, für PatientInnen mit metastasierten Karzinomen bei 30,8%. Die höchste Mortalität wiesen PatientInnen mit Multiplem Myelom (71,4%), ALL (47,4%) und AML (44,5%) auf. In der kleinen Gruppe der Fälle ($n=9$) von chronischer lymphatischer Leukämie (im weiteren CLL) überlebten alle PatientInnen.

Der exakte Fisher-Test auf Unabhängigkeit zwischen Therapielinie und Mortalität (Tabelle 12) konnte keinen signifikanten Unterschied zeigen ($p=0,12$). Das Verhältnis von überlebenden zu verstorbenen PatientInnen ist in Abbildung 8 aufgeführt. Sowohl bei Erstdiagnose als auch bei Erstrezidiv war die Mortalität mit 29,9% und 32,1% niedriger als im Gesamtdurchschnitt, bei einem Progress der Erkrankung lag sie bei 53,3% am

zweithöchsten, in der kleinen Gruppe der Zweitrezidive (n=7) war sie mit 57,1% am höchsten.

Auf der Intensivstation verstarben 60% der HSZT-PatientInnen. Bei autologen HSZT-Empfängern lag die Intensivmortalität bei 40% und bei allogenen HSZT-Empfängern bei 68% (Tabelle 12). Hierbei zeigte sich bei autolog stammzelltransplantierten PatientInnen in Bezug auf die Mortalität kein signifikanter Unterschied ($p=1,0$), während der Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen nach allogener HSZT mit $p=0,001$ signifikant war.

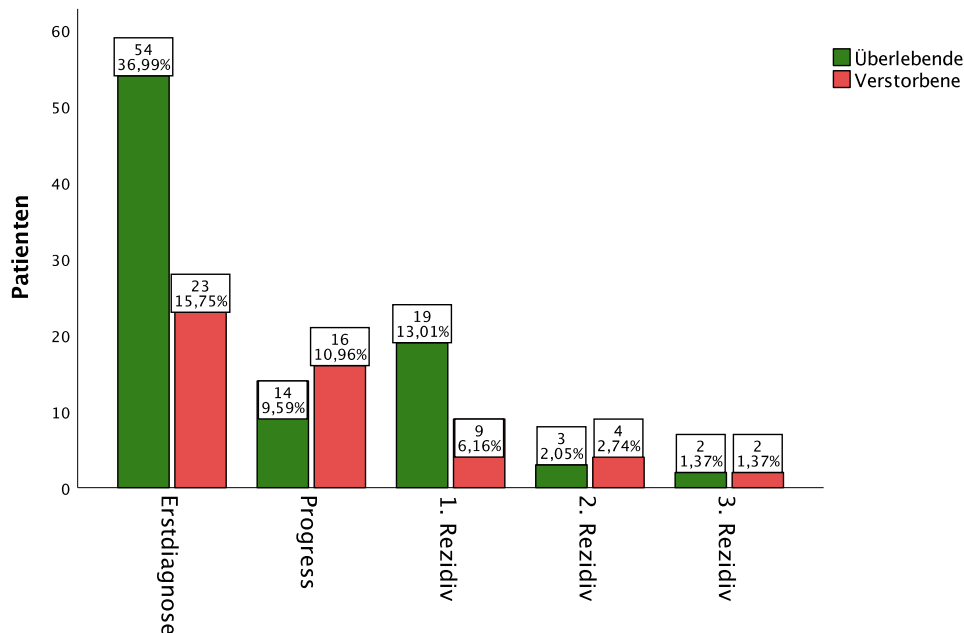


Abbildung 8: Balkendiagramm - Therapielinie und Mortalität¹

¹Fallzahl und Prozent bezogen auf die Gesamtfallzahl

Während von den nicht beatmeten PatientInnen mit autologer oder allogener HSZT alle überlebten, verstarben 80% der invasiv beatmeten autologen und 81% der allogenen Stammzellempfänger. PatientInnen mit Graft-versus-Host-Disease verstarben in 73,3% der Fälle, der Unterschied bezüglich den beiden Gruppen war auch hier klar signifikant ($p=0,004$). Von den invasiv beatmeten GvHD-PatientInnen verstarben 78,6% (Tabelle 12).

4.3.6. Sepsis und Infektionsfokus

Bezogen auf die während des Behandlungszeitraums gültigen Sepsis-2 Kriterien ergab die statistische Auswertung einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen ($p=<0,001$). Wenn auf ihrer Grundlage die Diagnose Sepsis oder Septischer Schock gestellt wurde (Tabelle 12), lag die Mortalität mit 46,9% signifikant höher als die Mortalität der gesamten Studienpopulation.

Unter der Anwendung der aktuellen Sepsis-3 Kriterien lag die Mortalität bei Sepsis oder septischem Schock am Aufnahmetag oder während des Aufenthalts in allen vier Fällen zwischen 37,4% (Sepsis während des Aufenthalts) und 40,7% (Septischer Schock am

Aufnahmetag). Im Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab sich hinsichtlich der septischen Krankheitsbilder in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 12). Der zwischen Infektionsfokus und Mortalität durchgeführte Pearson-Chi-Quadrat-Test, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,70$). Die höchste Mortalität bei kleiner Fallzahl von sechs lag in der Untergruppe der sonstigen Infektionen mit einer Mortalität bei 66,7%, die geringste Mortalitätsrate wiesen die zwei Fälle mit kardialem Infektionsfokus auf – hier überlebten beide PatientInnen (Tabelle 13).

4.3.7. Aufnahmegrund und Organversagen

Der exakte Fisher-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den intensivstationären Aufnahmegründen hinsichtlich Intensivmortalität (Tabelle 13). Das Verhältnis von überlebenden zu verstorbenen PatientInnen ist in Abbildung 9 aufgeführt. Sowohl der Pearson-Chi-Quadrat-Test zu nicht-operativem Aufnahmegrund und Mortalität als auch der exakte Fisher-Test zu nicht-elektiv postoperativem Aufnahmegrund und Mortalität ergab keinen signifikanten Unterschied.

Die Intensivmortalität war bei respiratorischem Aufnahmegrund mit 53,1% eindeutig am höchsten, gefolgt von 45,5% bei kardiovaskulärem Aufnahmegrund und 32,7% bei Sepsis als Aufnahmegrund. Keiner der beiden PatientInnen mit metabolischen beziehungsweise Elektrolytentgleisungen verstarb.

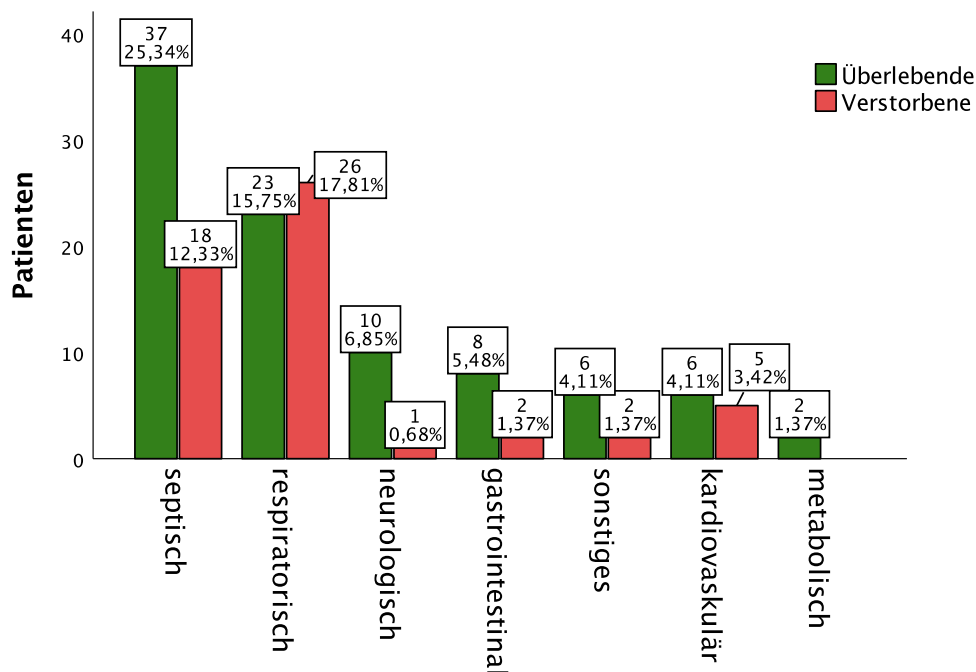


Abbildung 9: Balkendiagramm - Aufnahmegrund und Mortalität¹

¹Fallzahl und Prozent bezogen auf die Gesamtfallzahl

Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen klar signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit bezogen auf die Anzahl an Organversagen ($p<0,001$). Mit zunehmender Anzahl an

Organversagen nahm die Mortalität zu, bei einem einfachem Organversagen verstarben nur 8,7% der PatientInnen, bei drei- und vierfachem Organversagen bereits 45,2 und 65%.

Einzige Ausnahme bildete hierbei das Versagen von fünf Organsystemen, wo nur drei von sieben PatientInnen verstarben (Tabelle 13).

4.3.8. Vitalparameter und Laborparameter

Bei den Vitalparametern an Tag 1 (Tabelle 13) konnte lediglich beim mittleren arteriellen Blutdruck von einer Normalverteilung ausgegangen werden (s. Anhang - Abbildung 17, Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20). Hinsichtlich der Temperatur ergab sich, bei Medianen von 37,8°C bei Überlebenden und 38,0°C bei Versterbenden, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test ($p=0,76$). Auch bei der maximalen Herzfrequenz zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,29$) zwischen beiden Gruppen (Median Überlebende 130 vs. Verstorbene 132). Der Mann-Whitney-U-Test bezüglich der Glasgow Coma Scale und der Mortalität war bei gleichem Median von 15 in beiden Gruppen knapp nicht signifikant ($p=0,08$). Die Mittelwerte des minimalen arteriellen Mitteldruck zeigten einen klaren Unterschied (Überlebende 64, Verstorbene 58), der im T-Test mit $p=0,04$ signifikant war.

In der statistischen Analyse der Laborparameter am Aufnahmetag (Tabelle 13) zu Unterschieden hinsichtlich der intensivmedizinischen Mortalität lag bei keiner der Variablen eine Normalverteilung vor (s. Anhang - Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27, Abbildung 28). Für den CRP-Wert ergab der Mann-Whitney-U-Test bei einem Median von 248 bei den Überlebenden und 271 bei den Verstorbenen einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten ($p=0,02$), ebenso zeigte sich bei der Thrombozytenzahl (Median Überlebende 18, Verstorbene 13) ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$). Das Serumkreatinin mit Medianen von 0,9 mg/dl bei Überlebenden und 1,14 mg/dl bei Verstorbenen war mit $p=0,07$ knapp nicht signifikant. Bei allen weiteren Laborparameter ergaben sich in Bezug auf die Mortalität keine signifikanten Unterschiede.

4.3.9. Intensivmedizinische Maßnahmen und Transfusionen

Im Fall einer Nierenersatztherapie verstarben zwei Drittel der PatientInnen, bei Einsatz invasiver Beatmung 64,9% der PatientInnen und knapp 60% der PatientInnen, wenn eine Vasopressor-Therapie erfolgen musste (Tabelle 13). Von den nicht-invasiv beatmeten PatientInnen verstarb nur ein Drittel, im Fall einer sekundären Intubation verstarben jedoch 71,4%. Im Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie konnte ein signifikanter Unterschied ($p=<0,001$) zwischen den Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test nachgewiesen werden. Ebenso waren die Unterschiede in den Gruppen bezüglich einer invasiven Beatmung und einer

Katecholamintherapie klar signifikant ($p < 0,001$). In der Therapie mittels nicht-invasiver Beatmung konnte kein signifikanter Unterschied bestätigt werden ($p = 0,64$).

Bei PatientInnen, die über den gesamten Intensivstationsaufenthalts mindestens ein Erythrozytenkonzentrat oder Thrombozytenkonzentrat erhalten hatten, war die Mortalität mit 39,4% und 39,7% nahezu identisch, hier ergab sich im Pearson-Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen (Erythrozytenkonzentrate $p = 0,064$; Thrombozytenkonzentrate $p = 0,09$). Ein signifikanter Unterschied in den Gruppen bezüglich der Transfusionsnotwendigkeit (Tabelle 13) während der intensivmedizinischen Behandlung konnte nur in Bezug auf die Transfusion von Fresh Frozen Plasma ($p = 0,001$) gezeigt werden, hier lag die Mortalität bei ca. 57%.

4.3.10. Multiple logistische Regression

Mit den hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Überlebenden und Verstorbenen signifikanten Variablen aus den Vortests (Tabelle 20) wurde die multiple logistische Regression durchgeführt. Eine Ausnahme bildete hierbei die Krankenhausliegedauer, welche nicht mit einbezogen wurde, da sie von der postintensivstationären Normalstationsliegedauer, welche nur bei Überlebenden vorhanden sein konnte, beeinflusst war und dementsprechend zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht mortalitätsprädisierend sein konnte. Eine weitere Ausnahme bildete der Ausschluss der Variable der hämatologischen Grunderkrankungen, da bei Einbeziehung dieser alle onkologischen PatientInnen ausgeschlossen worden wären. Die kategoriale Variable des Aufnahmegrunds wurde Dummy-codiert, der respiratorische Aufnahmegrund, bei dem solitär die Mortalität über 50% betrug, floss als einzige Aufnahmekategorie mit ein. Da bei der Anzahl an Organversagen (Tabelle 13) die Gruppen mit null, fünf und sechs Organversagen sehr klein waren, wurden Gruppen von null bis einem Organversagen, zwei Organversagen, drei Organversagen und vier bis sechs Organversagen erstellt, um einen übergroßen Einfluss der kleinsten Gruppen zu reduzieren. Der minimale MAP wurde entsprechend des klinisch typischen Grenzwerts von 65 mmHg in eine dichotome Variable umcodiert. Aufgrund von fehlenden Laborwerten (11 total, 6 Überlebende vs. 5 Verstorbenen) und Blutdruckwerten (1 Überlebender) wurden nur 134 Fälle in die Analyse eingeschlossen.

Tabelle 20: Signifikante Variablen der Vortests

SIGNIFIKANTE VARIABLEN DER VORTESTS	
Krankenhausliegedauer (Tage)	Nierenersatztherapie
Aufnahmegrund	FFP-Transfusion
Hämatologische Grunderkrankung	allogene HSZT
Anzahl an Organversagen (Aufnahmetag)	Graft-versus-Host-Disease
Sepsis/Schock (nach Sepsis-2)	min. MAP (Aufnahmetag)
APACHE II (Aufnahmetag)	min. Thrombozytenzahl (Aufnahmetag)
SAPS II (Aufnahmetag)	max. CRP (Aufnahmetag)
SOFA (Aufnahmetag)	VE: TAA
Beatmung, invasiv	VE: mittel-schwere Niereninsuffizienz
Katecholamintherapie	

FFP, Fresh Frozen Plasma; HSZT, hämatopoetische Stammzelltransplantation; GvHD, Graft-versus-Host-Disease; min., minimaler/minimale; MAP, mean arterial pressure; max., maximaler; CRP, C-reaktives Protein; VE, Vorerkrankung; TAA, Tachyarrhythmia absoluta

Im Anschluss an die durchgeführte multiple logistische Regression verblieben der respiratorische Aufnahmegrund, die invasive Beatmung, die allogene HSZT, der minimale MAP <65 mmHg sowie der maximale CRP-Wert als signifikante Variablen ($p < 0,05$). Der APACHE II Score und die minimale Thrombozytenzahl als nicht-signifikante, aber bei $p < 0,1$ nicht ausgeschlossene Variablen wurden aus der Regression exkludiert, da sie die Güte des Modells verschlechterten, die FFP-Transfusion als ebenfalls nicht-signifikante, aber bei $p < 0,1$ verbliebene Variable, wurde beibehalten, da sie die Güte des Modells verbesserte. Die verbliebenen Variablen nach Multivariat-Analyse sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21: Multivariable Analyse - Verbleibende Variablen mit Odds-Ratio

VARIABLEN	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Aufnahmegrund (respiratorisch)	3,94	1,23-12,66	<i>0,02</i>
Beatmung, invasiv	17,98	4,88-66,27	<i><0,001</i>
FFP-Transfusion	2,61	0,85-8,08	0,095
allogene HSZT	4,38	1,06-18,04	<i>0,041</i>
minimaler MAP (<65 mmHg)	5,11	1,60-16,29	<i>0,006</i>
max. CRP (mg/l)	1,006	1,002-1,011	<i>0,008</i>

signifikante p-Werte <0,05 kursiv dargestellt; FFP, Fresh Frozen Plasma; HSZT, hämatopoetische Stammzelltransplantation; min., minimaler/minimale; MAP, mean arterial pressure; max., maximaler; CRP, C-reaktives Protein

Der respiratorische Aufnahmegrund, die invasive Beatmung, die stattgehabte allogene HSZT, ein minimaler mittlerer arterieller Blutdruck unter 65 mmHg sowie ein höherer CRP-Wert (Überlebende Median 248 mg/l vs. Verstorbene Median 271 mg/l) wurden somit als

unabhängige Mortalitätsprädiktoren identifiziert. Unter den kategorialen Variablen hatte die invasive Beatmung die höchste Odds-Ratio mit 17,98, der respiratorische Aufnahmegrund die niedrigste mit 3,94. Der maximale CRP-Wert war die einzige metrische Variable, bei einer Steigerung um 1 mg/l, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 0,6%. Keine der identifizierten unabhängigen Variablen wirkte sich mortalitätsvermindernd aus. Alle anderen Variablen, einschließlich APACHE II, SAPS II und SOFA, waren keine unabhängigen Risikofaktoren für eine erhöhte oder verminderte Mortalität. Die Regressionsfunktion wurde somit folgendermaßen formuliert:

$$P(\text{Tod auf ICU} = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(-6,331 + 1,372 \cdot \text{Aufnahme}(r) + 2,889 \cdot \text{Beatmung}(i) + 0,961 \cdot \text{FFP} + 1,476 \cdot \text{alloHSZT} + 1,631 \cdot \text{MAP} + 0,006 \cdot \text{CRP})}}$$

(Aufnahme(r), Aufnahmegrund respiratorisch; Beatmung(i), invasive Beatmung; FFP, FFP-Transfusion während des Intensivaufenthalts; alloHSZT, allogene HSZT; MAP, MAP >65mmHg)

Die Kreuztabelle des Regressionsmodells ist in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22: Kreuztabelle - Regressionsmodell

MODELL	Tatsächliches Outcome			
	Vorhersage	Verstorbene	Überlebende	Gesamt
Verstorbene		41	10	51
Überlebende		8	75	83
Gesamt		49	85	134

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass das sich hieraus ergebende Modell mit $p=0,001$ signifikant war (siehe Anhang - Tabelle 38). Die Sensitivität des Modells betrug 83,7%, die Spezifität 88,2%, der positive Vorhersagewert lag bei 80,4%, der negative Vorhersagewert bei 90,4%. Die positive Likelihood-Ratio betrug 7,09, die negative Likelihood-Ratio 0,18, womit beide im akzeptablen Gütebereich lagen. Alle Kenngrößen waren besser als die der Scores im Bereich ihrer jeweiligen Cut-Off Werte (Tabelle 23).

Tabelle 23: Vergleich Regressionsmodell und Score Cut-Off Werte

	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	LR+	LR-
Regressionsmodell	-	83,7%	88,2%	80,4%	90,4%	7,09	0,18
APACHE II	35	14,8%	94,6%	61,5%	65,4%	2,74	0,90
SAPS II	76	20,4%	94,6%	68,8%	66,9%	3,78	0,84
SOFA	14	18,5%	94,6%	66,6%	65,4%	3,43	0,86

PPV, positive predictive value (positiver prädiktiver Wert); NPV, negative predictive value (negativer prädiktiver Wert); LR+, positive Likelihood-Ratio; LR-, negative Likelihood-Ratio

Die ROC-Analyse (Tabelle 24) ergab eine AUC von 0,92 bei einem 95%-Konfidenzintervall 0,87-0,96 und lag somit im herausragenden Gütebereich. Die ROC-Kurve ist in Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 24: ROC-Analyse - Regressionsmodell

n = 134	AUC	95%-Konfidenzintervall	Standardfehler
Regressionsmodell	0,916	0,868-0,963	0,024

AUC, Area Under the Curve

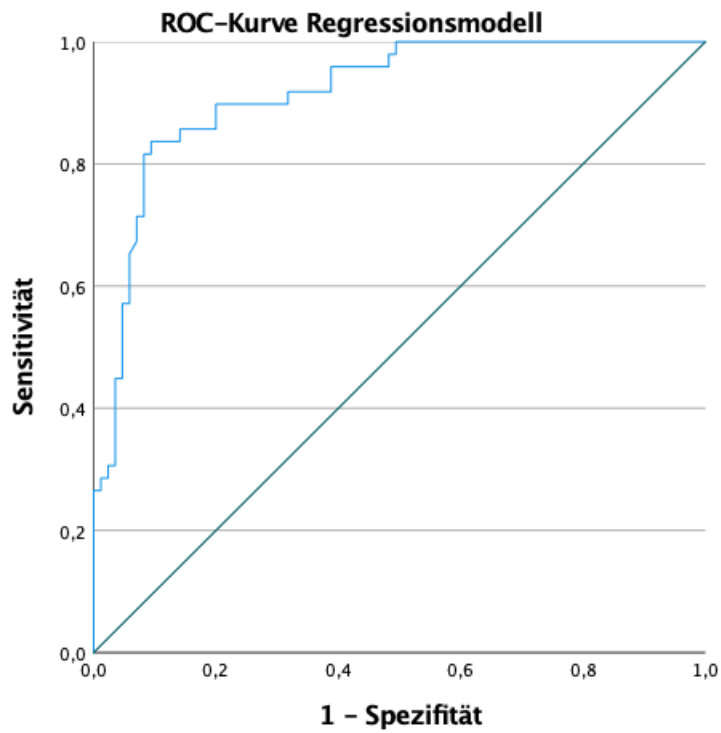


Abbildung 10: ROC-Kurve Regressionsmodell

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden 146 Verläufe von KrebspatientInnen in Neutropenie einer internistischen Intensivstation in einer retrospektiven Beobachtungsstudie hinsichtlich der Anwendbarkeit intensivmedizinischer Krankheitsschwere-Scores zur Mortalitätsdiskriminierung sowie weiterer möglicher Mortalitätsprädiktoren untersucht. Alle drei Krankheitsschwere-Scores unterschieden sich signifikant in den Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen, die AUC lag bei APACHE II allerdings im nicht akzeptablen Bereich (0,68), bei SAPS II (0,72) und SOFA (0,73) im akzeptablen Bereich.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der hämatologischen Grunderkrankung, ebenso hinsichtlich einer allogenen HSZT oder einer GvHD. Bei onkologischen PatientInnen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der Aufnahmegrund sowie die Anzahl an Organversagen unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Während sich der Anteil an SepsispatientInnen nach Sepsis-2 Kriterien signifikant zwischen den Überlebenden und Verstorbenen unterschied, konnte dies nicht für die Definition nach Sepsis-3 Kriterien bestätigt werden. Intensivmedizinische Maßnahmen wie invasive Beatmung, Katecholamintherapie oder Nierenersatztherapie wurden in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger eingesetzt, die nicht-invasive Beatmung jedoch nicht. FFP-Transfusionen wurden signifikant häufiger in der Verstorbenen-Gruppe eingesetzt. Im Hinblick auf die untersuchten Vitalparameter zeigten sich nur beim minimalen MAP signifikante Unterschiede, während bei den Laborparametern die Thrombozytenzahl in der Gruppe der Verstorbenen signifikant geringer und der CRP-Wert signifikant höher war. Nach Multivariat-Analyse verblieben die invasive Beatmung (Odds-Ratio 17,98; 95%-KI 4,88-66,27), der MAP <65 mmHg (Odds-Ratio 5,11; 95%-KI 1,06-16,29), die allogene HSZT (Odds-Ratio 4,38; 95%-KI 1,06-18,04), der respiratorische Aufnahmegrund (Odds-Ratio 3,94; 95%-KI 1,23-12,66) als sowie ein erhöhter CRP-Wert (Odds-Ratio 1,006; 95%-KI 1,002-1,011) als unabhängige Mortalitätsprädiktoren, die Krankheitsschwere-Scores jedoch nicht. Keine der identifizierten unabhängigen Variablen wirkte sich mortalitätsvermindernd aus.

5.1. Outcome

37% der untersuchten neutropenischen PatientInnen verstarben auf der Intensivstation. Die Mortalität bei metastasierten soliden Tumoren betrug 31%, die Mortalität bei hämatologischen Erkrankungen belief sich auf 38%. In einer Metaanalyse von Puxty et al., welche 74.000 PatientInnen mit soliden Tumoren einschloss, wurde eine Intensivmortalität von 31% publiziert, welche mit unserem Ergebnis – bei allerdings sehr kleiner Fallzahl von 13 – übereinstimmt.⁵⁷

In Studien mit kritisch kranken hämatologischen PatientInnen mit und ohne Neutropenie beschrieben Hill et al.¹⁷ 2012 in einer retrospektiven multizentrischen Studie eine Intensivmortalität von 49%, während Taccone et al.²³ 2009 in der hämatologischen Subgruppe ihrer prospektiven multizentrischen Studie eine Mortalität von 42% feststellte und Azoulay et al.⁵² 2013 in ihrer prospektiven multizentrischen Studie mit über 1.000 hämatologischen PatientInnen eine Intensivmortalität von 27,6% verzeichneten. Bei allen drei Studien war die Rate an intensivmedizinischen Therapien allerdings höher als in dieser Studie. Al-Zubaidi et al.⁸⁵ publizierten 2018 eine Mortalität von 25% bei hämatologischen IntensivpatientInnen, bei allerdings niedrigerer Punktzahl bei den Krankheitsschwere-Scores sowie geringerem Anteil an intensivmedizinischen Maßnahmen. Eine aktuelle Studie von Judickas et al.⁷⁹, die 2021 publiziert wurde, ergab eine Mortalität von 45% bei niedrigerer Krankheitsschwere, einem ähnlichen Anteil an beatmeten und dialysepflichtigen hämatologischen PatientInnen und einem höheren Anteil (77%) an Vasopressortherapie.

Mokart et al.¹³⁴ beschrieben 2015 in einer multizentrischen Studie mit 289 neutropenischen hämatologischen PatientInnen eine Mortalität von 34%, Suarez et al.¹⁶ 2016 eine Mortalität von 25% bei neutropenischen KrebspatientInnen mit einem hämatologischen Anteil von 94,9% und Mackintosh et al.¹³⁷ publizierten eine Mortalität von 29,7% bei einer ebenfalls neutropenischen Krebskohorte mit einem 90,6% Anteil hämatologischer PatientInnen. Für die niedrigeren Mortalitätsraten scheinen verschiedene Ursachen möglich. Während bei Mokart und Mackintosh der Anteil an beatmeten, katecholamin- und dialysepflichtigen PatientInnen ähnlich war wie in der vorliegenden Arbeit, war der Anteil an intensivmedizinischen Therapien bei Suarez geringer. Zudem ist die beschriebene Krankheitsschwere bei Suarez mit einem medianen APACHE II von 20 Punkten und SOFA von 8 Punkten geringer als in der hiesigen Studie. Darüber hinaus spielt möglicherweise der spätere Untersuchungszeitraum im Vergleich zu unserer Studie als mortalitätsmindernder Faktor eine Rolle, wie Legrand et al.³⁸ und Darmon et al.⁴⁷ darlegen konnten.

Die kurze Aufenthaltsdauer auf Normalstation vor intensivstationärer Aufnahme war bezüglich der Mortalität kein relevanter Faktor, wie auch Hourmant et al. in einer Substudie prospektiv erhobener Daten bei über 1.000 hämatologischen PatientInnen zeigen konnten.²¹⁰ Dementsprechend konnte das Ergebnis anderer Studien, in denen eine frühe intensivmedizinische Aufnahme ein besseres Outcome bzw. eine spätere Aufnahme ein schlechteres Outcome bedingten, nicht reproduziert werden.^{52,189,211} Wie auch bei den Ergebnissen von Suarez et al.¹⁶, beeinflusste die intensivstationäre Verweildauer die Mortalität nicht. Dies galt jedoch nicht für eine längere Krankenhausverweildauer, die eine signifikant geringere Mortalität bedingte. Bezüglich der längeren Krankenhausverweildauer von überlebenden PatientInnen muss man jedoch einschränkend bemerken, dass auf der Intensivstation verstorbene PatientInnen aufgrund der fehlenden postintensivstationären

Krankenhaustage automatisch über eine kürzere Gesamtverweildauer verfügen und dieses Resultat somit nicht verwertbar ist. Im Fall der Krankenhausmortalität, die in dieser Studie nicht untersucht wurde, ergäbe ein solches Ergebnis hingegen eine relevantere Aussage. Wie bei der Metaanalyse von Darmon et al.⁴⁷ sowie den Studien von Staudinger et al.⁴⁸ und Suarez et al.¹⁶ war das Alter, im Gegensatz zu Studien anderer Gruppen,^{38,191,197} nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert.

5.2. Scores

In unserer Studie betragen die Punktwerte der untersuchten Krankheitsschwere-Scores am Aufnahmetag im Median (IQR) 24 (21-29) bei APACHE II, 53 (45-63) bei SAPS II und 9 (7-11) bei SOFA. In der Literatur sind die Punktwerte als Mittelwerte und nur teilweise als Mediane angegeben, was die Vergleichbarkeit einschränkt.

Für APACHE II sind Punktzahlen von 12-18,8 für KrebspatientInnen am Intensivstations-Aufnahmetag beschrieben.^{87,174,200,240} Für hämatologische IntensivpatientInnen liegen sie mit 19,4-29,5^{17,44,79,85,186,199,201,205} deutlich höher, was durch die Tatsache verständlich wird, dass der Anteil postoperativer PatientInnen, die oft eine geringe Krankheitsschwere aufweisen, wesentlich geringer ist. Höher lagen sie auch in Studien mit neutropenischen KrebspatientInnen, von denen der Großteil an einer hämatologischen Grunderkrankung litt. In dieser Gruppe lag der Punktwert des APACHE II Scores am Aufnahmetag bei 20-26,8.^{16,115,137} Damit lag der mediane Punktwert unserer Gruppe in der angegebenen Bandbreite hämatologischer und neutropenischer PatientInnen.

Für SAPS II findet man in der Literatur für kritisch kranke KrebspatientInnen Punktwerte bei 29-57,^{87,194,241} für hämatologische PatientInnen liegen sie auch in diesem Fall mit 46-60 Punkten höher.^{85,174,175,184,186,188,200,240} Für die neutropenischen KrebspatientInnen ist die Bandbreite der Punktzahl-Mittelwerte mit 51-66 noch höher.^{38,43,88,116,136,188} Mit 53 Punkten im Median lag unsere PatientInnengruppe am oberen Ende der hämato-onkologischen Bandbreite, in der Mitte der hämatologischen Bandbreite und am unteren Ende der neutropenischen Punktwertbandbreite.

Bezüglich des SOFA Scores bei kritisch kranken KrebspatientInnen beschrieben Namendys-Silva et al.²⁴² und Kopterides et al.⁸⁷ Mittelwerte von 5 und 10 Punkten. Hämatologische PatientInnen hatten in verschiedenen Studien Mittelwerte von 6-10 am Aufnahmetag,^{85,99,175} bei neutropenischen KrebspatientInnen wurden 7-12 Punkte beschrieben.^{16,38,88,114,116} Mit 9 Punkten Median lag unsere Studienpopulation im oberen Bereich aller drei Punktbandbreiten.

Während überlebende PatientInnen in unserer Arbeit einen medianen APACHE II Score von 23 aufwiesen, war er mit 27 Punkten bei später versterbenden PatientInnen signifikant höher ($p < 0,001$). Für den SAPS II Score (50 vs. 61 Punkte) ergab sich ebenfalls ein klar

signifikanter Unterschied in den beiden erwähnten Gruppen ($p < 0,001$), wie auch beim SOFA Score (8 vs. 11 Punkte, $p = 0,001$). Indes konnte sich keiner der initial in die Regression mit einbezogenen drei Krankheitsschwere-Scores in unserer Studie als unabhängiger Mortalitätsprädiktor qualifizieren. Dies steht im Gegensatz zu vielen Studien, in denen sowohl APACHE II^{17,23,137,200}, SAPS II^{49,116,175,200} als auch SOFA^{52,116,175,191} jeweils als unabhängige Risikofaktoren bei KrebspatientInnen als auch speziell bei hämatologischen und auch neutropenischen KrebspatientInnen identifiziert wurden. Für APACHE II und SAPS II gilt dies für die Intensiv- als auch die Krankenhausmortalität, für den SOFA Score vor allem für die Krankenhausmortalität. Einige Studien entsprachen jedoch unseren Ergebnissen zu APACHE II,^{44,76,115} SAPS II^{44,184} und SOFA.^{134,184}

Insgesamt ist die Anzahl der vorliegenden Studien zur Intensivmortalität bei neutropenischen KrebspatientInnen allerdings gering, so dass keine klare Evidenz für oder gegen APACHE II, SAPS II oder SOFA als jeweils unabhängige Risikofaktoren existiert. Auch wurden die Regressionen auf unterschiedliche Arten durchgeführt, beispielsweise in Form unterschiedlicher ausschließender Signifikanzniveaus wie $p < 0,15$ ⁸⁸ oder $p < 0,2$.^{47,184} Durch diese uneinheitliche Methodik sind die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien nur begrenzt miteinander vergleichbar.

5.2.1. Area Under the Curve

Die Diskriminierung als Unterscheidungsfähigkeit zwischen Überlebenden und Verstorbenen auf der Intensivstation wurde mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse für die drei Scores untersucht, wobei sich in aufsteigender Reihenfolge eine bessere Diskriminierung für APACHE II, SAPS II und SOFA ergab.

Bezüglich des APACHE II publizierten Den Boer et al.¹⁷² in einem Review zur Aussagefähigkeit prognostischer Scores bezüglich der Krankenhausmortalität von KrebspatientInnen aus dem Jahr 2005 eine AUC 0,6-0,78, was einer Bandbreite von nicht-akzeptabel bis akzeptabel entspricht. Die Bandbreite der Untersuchungsergebnisse des Reviews könnte durch unterschiedliche Fallmischungen bedingt sein.

Kopterides et al.⁸⁷ publizierten 2011 bei einer KrebspatientInnenpopulation mit nur 42,8% nicht-operativen PatientInnen und 12% Neutropenie-Anteil eine AUC 0,90 bezüglich der Intensivmortalität. In Studien zu hämatologischen PatientInnen aus den Jahren 2012 und 2018 beschrieben Hill et al.¹⁷ und Al-Zubaidi et al.⁸⁵ eine AUC 0,7 und AUC 0,61 in Bezug auf die Krankenhausmortalität. Die AUC 0,68 (95%-KI 0,59-0,77) unserer Studie liegt im Spektrum bisher publizierter Ergebnisse.

Hinsichtlich des SAPS II ergab das Review von Den Boer et al.¹⁷² eine AUC 0,67-0,83, was einer weiten Gütebandbreite von nicht akzeptabel bis exzellent entspricht. In dem Review wurde unter anderem eine Studie von Guiguet et al.¹⁸⁸ einbezogen, welche sich als einzige

explizit mit neutropenischen KrebspatientInnen befasste, die ROC-Analyse allerdings nicht in Bezug auf die Intensivmortalität, sondern die Krankenhausmortalität durchführte (AUC 0,78). In weiteren Studien von Rosolem et al.¹⁸⁴, Soares et al.²⁴¹ und Kopterides et al.⁸⁷ zu kritisch kranken KrebspatientInnen ergaben sich AUC-Werte von 0,72, 0,77 und 0,87.

Die Untersuchung der Prognosefähigkeit von SAPS II hinsichtlich hämatologischer PatientInnen ergab bei Al-Zubaidi et al.⁸⁵ und Lamia et al.¹⁷⁵ AUC-Werte von 0,57 und 0,78 in Bezug auf die Krankenhausmortalität. Cornet et al.⁴⁵ veröffentlichten für ihre Studie bezüglich der Intensivmortalität eine AUC 0,70. Die in unserer Studie berechnete AUC 0,72 (95-KI 0,63-0,80) lag in der Bandbreite bereits veröffentlichter Ergebnisse, wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass nur bei den Studien von Kopterides et al.⁸⁷ und Cornet et al.⁴⁵ die Diskriminierung der Intensivmortalität beurteilt wurde. Die AUC unserer Studie liegt nah an den Ergebnissen von Cornet et al.⁴⁵, deren Studienpopulation der unseren in ihrer Zusammensetzung mehr glich, als die Studienpopulation von Kopterides et al.⁸⁷, welche zudem eine geringere Krankheitsschwere aufwies.

In Studien zur Anwendung von SOFA zur Intensivmortalitätsdiskriminierung bei KrebspatientInnen publizierten Kopterides et al.⁸⁷ und Namendys-Silva et al.¹⁸⁵ eine AUC 0,83 und 0,87. Bei Kopterides et al.⁸⁷ war, wie bereits beschrieben, die initiale Krankheitsschwere geringer, wenn auch die Intensivmortalität höher, bei Namendys-Silva et al.¹⁸⁵ handelte es sich zu 88,5% um PatientInnen mit soliden Tumoren, die Intensivmortalität war mit 27,8% deutlich geringer, ebenso war die initiale Krankheitsschwere mit im Mittelwert 5 Punkten im SOFA Score deutlich niedriger als in unserer Studie mit im Median 9 Punkten. In Studien zu hämatologischen PatientInnen mit Neutropenie bzw. Leukopenie-Anteilen von 31%-33% lag die AUC bei 0,69-0,78,^{45,85,102} was den Ergebnissen unserer Arbeit mit einer AUC 0,73 (95%-KI) entspricht, wobei sich die Area Under the Curve nur bei Cornet et al. auf die Intensivmortalität und nicht die Krankenhausmortalität bezog.

Unsere Ergebnisse fügen sich gut in die bestehende Literatur ein, in der die Scores bis auf wenige Ausnahmen^{44,76} als mortalitätsdiskriminierend beschrieben worden waren. Wiederholt wurden bessere AUC für den SAPS II Score angegeben als für den APACHE II Score, was sich auch im Review von den Boer et al.¹⁷² und dementsprechend in den darin einbezogenen Studien widerspiegelt.^{173,174,186,200,240} Jedoch muss hierbei erwähnt werden, dass die ROC-Analysen meist auf die Krankenhausmortalität bezogen waren und sich die Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Intensivmortalität übertragen lassen. Lediglich bei Kopterides et al.,⁸⁷ deren Fallmischung sich stark von der unseren unterschied, hatte der APACHE II Score die beste Intensivmortalitätsdiskriminierung. Bei SAPS II und SOFA lag sie dort ebenfalls im exzellenten Bereich. Bei der Untersuchung von Al-Zubaidi et al.⁸⁵ zu hämatologischen PatientInnen und Krankenhausmortalität schnitt APACHE II zwar ebenfalls besser ab als SAPS II, der SOFA Score war dort jedoch beiden überlegen. Lamia et al.¹⁷⁵ publizierten für

den SOFA und SAPS II Score ein gleichwertiges Güteniveau bezüglich der Krankenhausmortalität, während Cornet et al.⁴⁵ ein besseres Ergebnis für SOFA als SAPS II hinsichtlich der Intensivmortalität beschrieb.

5.2.2. Cut-Off

In unserer Arbeit wurde der Cut-Off im Sinne eines Ausschluss-Testszenarios so ausgewählt, dass bei einer möglichst hohen Spezifität, die bei allen Scores 94,6% betrug, die Zahl der Überlebenden in der positiven Testgruppe, in der PatientInnen als versterbend deklariert wurden, möglichst gering war.

Trotz der Unterschiede zwischen den Scores (siehe Ergebnisteil, Tabelle 16) lassen sich Aussagen zu allen drei Scores treffen. Der negative Vorhersagewert, welcher die Wahrscheinlichkeit des Überlebens bei negativem Testergebnis angibt, liegt bei allen Scores bei ca. 66%. Da es sich um ein Ausschluss-Testszenario handelt, hat dieser Wert in unserem Fall keine hohe Relevanz, da der Cut-Off bewusst hoch gewählt wurde, um eine hohe Spezifität zu erhalten, so dass nicht erkannte versterbende PatientInnen unterhalb des Cut-Off Werts eine untergeordnete Rolle spielen. Problematisch ist jedoch der positive Vorhersagewert, welcher in unserem Fall die Wahrscheinlichkeit des Versterbens bei einem Score-Wert oberhalb des Cut-Offs angibt. Sie liegt bei allen Tests zwischen 61,5% und 68,8%, was bedeutet, dass ungefähr ein Drittel aller als durch den Test als versterbend deklarierten PatientInnen letztendlich überleben. Somit kann keiner der drei Tests im Ausschluss-Testszenario mit einer für die klinische Anwendung ausreichenden Sicherheit eine Aussage über das Versterben der kränksten PatientInnen unserer untersuchten Population machen. Durch eine weitere Erhöhung der Cut-Off Punktwerte mit einem Anstieg der Spezifität würden die Werte für nahezu alle PatientInnen unterhalb dieser Grenze liegen, so dass sich damit eine sinnvolle klinische Anwendung erübrigen würde.

Die Evaluation sinnvoller Cut-Off Werte bei APACHE II oder SAPS II für kritisch kranke KrebspatientInnen wurde bisher nur marginal untersucht. Al-Zubaidi et al.⁸⁵ konnten in ihrer Univariat-Analyse zur Krankenhausmortalität APACHE II mit einer Odds-Ratio 2,4 (Cut-Off 24 Punkte), SAPS II mit einer Odds-Ratio 1,8 (Cut-Off 49 Punkte) und SOFA mit einer Odds-Ratio 4,8 (Cut-Off 8 Punkte) als signifikante Mortalitätsprädiktoren bei hämatologischen PatientInnen ausmachen. Sie wurden laut den Autoren jedoch nicht in die Multivariat-Analyse einbezogen, um eine Kollinearität zu vermeiden. Die Anwendung dieser Cut-Off Werte in unserer Studienpopulation führte jeweils zu keiner sinnvollen Sensitivität, Spezifität wie auch zu keinen klinisch nützlichen Vorhersagewerten (Tabelle 25).

Tabelle 25: Cut-Off Werte bei Al-Zubaidi et al.⁸⁵ - Anwendung auf die Studienpopulation

Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Reale Mortalität oberhalb des Cut-Offs
APACHE II - 24 Punkte	74,1%	52,2%	47,6%	77,4%	47,6%
SAPS II - 49 Punkte	83,3%	42,4%	45,9%	81,3%	45,9%
SOFA - 8 Punkte	85,%	45,7%	47,9%	84,0%	47,9%

PPV, positive predictive value (positiver prädiktiver Wert); NPV, negative predictive value (negativer prädiktiver Wert)

Ferreira et al.¹⁷¹ veröffentlichten 2001 in einer Untersuchung zur Mortalitätsprognostik von SOFA bei allgemeinen IntensivpatientInnen eine Mortalitätsrate von 91% bei einem initialen Punktwert über 11 (Tabelle 26). Dies deckt sich nicht mit unseren Ergebnissen, bei denen nur 64,3% der PatientInnen mit ≥ 11 Punkten verstarben. Neben der differierenden PatientInnenpopulation könnte der frühere Beobachtungszeitpunkt Ende der 1990er Jahre bei Ferreira et al. eine Rolle bei der hohen Mortalität gespielt haben.

Tabelle 26: Cut-Off Werte anderer Studien - Anwendung auf die Studienpopulation

SOFA Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Reale Mortalität oberhalb des Cut-Offs
7 Punkte	98,1%	34,8%	46,9%	96,7%	46,9%
11 Punkte	50,0%	83,7%	64,3%	74,0%	64,3%
15 Punkte	16,7%	95,7%	69,2%	66,2%	69,2%

PPV, positive predictive value (positiver prädiktiver Wert); NPV, negative predictive value (negativer prädiktiver Wert)

Namendys-Silva et al.¹⁸⁵ beschrieben bei hämato-onkologischen IntensivpatientInnen 7 SOFA-Punkte zum Aufnahmezeitpunkt als Cut-Off (SOFA AUC 0,87), bei dem bei einer Sensitivität von 82% und Spezifität von 79% die Intensivmortalität 68% betrug. In unserer Arbeit betrug die Sensitivität bei einem SOFA Score Cut-Off von 7 Punkten 98,1%, die Spezifität jedoch nur 34,8%, die Mortalität lag mit ≥ 7 Punkten bei 46,9% (Tabelle 26). Bei Namendys-Silva et al. handelte es sich zu 88,5% um PatientInnen mit soliden Tumoren, die Intensivmortalität war mit 27,8% deutlich geringer, was den Unterschied zwischen den Ergebnissen erklären könnte.

In einer Studie zur prognostischen Aussagekraft des SOFA Scores bei hämatologischen PatientInnen beschrieben Cornet et al.⁴⁵ eine Intensivmortalitätsrate von 100% bei 15 oder mehr Punkten, während bei Geerse et al.¹⁹⁶ 67% der hämatologischen PatientInnen mit diesen Punktwerten verstarben. In unserer Arbeit lag die Intensivmortalität bei diesem Punktwert bei 69,2%. Ebenso wie bei Ferreira et al.¹⁷¹ und Namendys-Silva et al.¹⁸⁵ ergibt der Cut-Off von Cornet et al.⁴⁵ in Bezug auf unsere PatientInnenpopulation kein suffizientes

Ergebnis (Tabelle 26). Die hohe Mortalitätsrate bei Cornet et al. könnte zum einen durch die hohe allgemeine Intensivmortalitätsrate von 62% bedingt sein, zum anderen spielt auch hier der frühere Untersuchungszeitraum (Jahre 1995 bis 2002) sicherlich eine Rolle. Bei der geringen Mortalität in der Population von Geerse et al.¹⁹⁶ könnte der niedrigere Anteil an intensivmedizinischen Maßnahmen wie invasiver Beatmung und Katecholamintherapie eine Auswirkung gehabt haben.

5.3. Chronische Krankheitsparameter

5.3.1. Grunderkrankung, Krankheitsstadium und Vorerkrankungen

In einer der bisher größten prospektiven Studien zu hämatologischen IntensivpatientInnen beschrieben Azoulay et al.⁵² einen Anteil von 32% NHL, 28% AML und 13% multiplem Myelom. Mokart et al.¹³⁴ beschrieben 2015 in einer multizentrischen Studie mit hämatologischen IntensivpatientInnen in Neutropenie einen Anteil von 50% akuten Leukämien und 26% Lymphomen, was unseren Ergebnissen mit 50% akuten Leukämien und 20,5% Lymphomen nahekommt. Andere Studien mit Anteilen an neutropenischen hämatologischen PatientInnen beschrieben Raten von 28-64% bei akuten Leukämien, 29-41% bei Lymphomen und 7-14% bei multiplem Myelom.^{38,79,175,195,201}

Hinsichtlich der Mortalität einzelner Krebsentitäten beschrieben Mokart et al.¹³⁴ in ihrer Studie eine Mortalität bei AML von 43% (in dieser Studie 45%), bei ALL von 46% (in dieser Studie 47%), bei NHL von 36% (in dieser Studie 37%) und bei multiplem Myelom von 46% (in dieser Studie 71%), was abgesehen vom multiplem Myelom, den Ergebnissen dieser Arbeit entspricht.

In unserer Studie konnte kein Einfluss ($p=0,77$) der onkologischen Grunderkrankung auf die Mortalität nachgewiesen werden, was den Ergebnissen der Metaanalyse von Darmon et al. entspricht.⁴⁷ In Bezug auf die hämatologische Grunderkrankung ergeben sich jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,046$). Hinsichtlich der Therapielinie war der Mortalitätsunterschied zwischen erstdiagnostizierter Erkrankung (29,9%) und Krankheitsrezidiv bzw. Progress (44,9%) nicht signifikant. Möglicherweise wäre das Ergebnis bei einer größeren Stichprobe signifikant gewesen. In der Literatur sind die Daten hinsichtlich der prognostischen Relevanz einzelner hämato-onkologischer Erkrankungen^{17,137,194,205} wie auch des hämato-onkologischen Krankheitsstadiums^{24,48,134,184} inkonsistent. Die kann durch eine Heterogenität der unterschiedlichen Studienpopulationen hinsichtlich der Grunderkrankungen, eventuell aber auch durch einen bei unterschiedlichen Aufnahmekriterien bedingten Selektionsbias sowie durch unterschiedliche Stichprobengrößen verursacht sein.^{44,192,193}

5.3.2. Stammzelltransplantation und Graft-versus-Host-Disease

24% der StudienpatientInnen wurden im Vorfeld stammzelltransplantiert, wobei gut ein Viertel dieser PatientInnen autologe und drei Viertel allogene Stammzelltransplantationen erhalten hatten. 60% der allogenen HSZT-PatientInnen litten an einer Graft-versus-Host-Disease. Während bei den autologen HSZT 33% invasiv beatmet wurden, waren es bei den allogenen HSZT 84% und bei den GvHD-PatientInnen 93%. In der Literatur findet man in der Studie von Azoulay et al.⁵² mit über 1000 hämatologischen PatientInnen einen Anteil von 24,9% HSZT PatientInnen, davon 57% allogenen. In der Metaanalyse von Darmon et al.⁴⁷ zu prognostischen Faktoren des Intensivstationsüberlebens bei KrebspatientInnen lag der Anteil an allogenen HSZT-PatientInnen bei 11,2%. In der Studienpopulation mit neutropenischen SepsispatientInnen von Legrand et al.³⁸ hatten 20% eine HSZT und davon 47% eine allogene HSZT. Bei Mokart et al.¹⁹⁵ waren 39% der neutropenischen KrebspatientInnen (86% hämatologisch) stammzelltransplantiert, davon 50% allogenen. Judickas et al.⁷⁹ publizierten Daten zu einer Studienpopulation mit 34% HSZT-PatientInnen, von denen 65% allogenen stammzelltransplantiert waren. Somit liegen unsere Daten im selben Anteilbereich wie zuvor veröffentlichte Studien und entsprechen weitgehend denen der größten prospektiven Studie zu hämatologischen IntensivpatientInnen. Der Anteil von GvHD PatientInnen lag in bisherigen Studien bei 6-16%,^{79,88,196,205} in unserer Arbeit betrug er 10,3%.

Die Mortalitätsrate betrug in unserer Arbeit bei autologer HSZT 40%, bei allogener HSZT 68% und bei GvHD 73%. Im Fall einer invasiven Beatmung stieg die Mortalität deutlich auf 80%, 81% und 79% an. In Studien seit dem Jahr 2006 betrug die Intensivmortalität im Fall einer allogenen HSZT 40-68%,^{65,82,83,243} laut der Metaanalyse von Darmon et al. war die Mortalität in der Zeit zwischen 2005 und 2015 im Gegensatz zu kritisch kranken KrebspatientInnen ohne allogene HSZT nicht gesunken.⁴⁷ Während in den 1980er und 1990er Jahren bei invasiv beatmeten allogenen HSZT-PatientInnen Sterberaten von 83-97% beschrieben worden waren,⁷¹⁻⁷⁴ nannten Al-Zubaidi et al.⁸⁵ 2018 für diese Subgruppe eine Mortalität von 59%, wobei nur 33% der Studienpopulation neutropenisch war und die Krankheitsschwere bei Aufnahme im Durchschnitt geringer war als in unserer Arbeit. Möglicherweise hatte der im Vergleich zu unserer Studie spätere Durchführungszeitpunkt einen zusätzlichen positiven Effekt, wobei Darmon et al.⁴⁷ in ihrer Metaanalyse im Zeitraum von 2005 und 2015 keine Senkung der Mortalität bei allogenen HSZT-PatientInnen beobachteten. Ein Selektionsbias durch unterschiedliche intensivstationäre Aufnahmekriterien ist zudem auch hier denkbar. Bei GvHD-Fällen wurden abnehmende Mortalitätsraten von 86% bei Afessa et al.²⁰⁶ 2003 und bis auf 50-73% bei Geerse et al.¹⁹⁶ und Bird et al.⁷⁶ 2011 und 2012 beschrieben.

Die Gründe für die schlechte Prognose bei allogener HSZT und GvHD mit invasiver Beatmung sind weiterhin nicht klar, allerdings sind Zusammenhänge mit verschiedenen

nicht-infektiösen Komplikationen wie dem Bronchiolitis obliterans Syndrom und der diffusen alveolären Hämorrhagie denkbar.⁸⁵ Der Grund für die hohe Mortalität bei beatmeten autologen HSZT-PatientInnen in unserer Studie bleibt ebenfalls unklar, wobei zu bemerken ist, dass es sich um eine sehr kleine Fallzahl von fünf Fällen handelte.

In unserer Studie zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Mortalität bei allogener HSZT und GvHD, hingegen nicht bei autologer HSZT. Nach multipler logistischer Regression blieb jedoch nur die allogene HSZT als unabhängiger Mortalitätsprädiktor bestehen. Auch in vielen anderen Studien wurde die allogene HSZT, wenn auch bezüglich der Krankenhausmortalität, bei hämatologischen^{44,52,85} und neutropenischen KrebspatientInnen¹³⁴ nach multipler logistischer Regression als signifikanter Risikofaktor identifiziert, so auch in der Metaanalyse von Darmon et al.⁴⁷. Indes gab es, wenn auch wenige, entgegengesetzte Ergebnisse in anderen Studien.^{76,88}

In den Studien, die die GvHD^{45,76,197,201} als Risikofaktor bezüglich Intensiv- und Krankenhausmortalität erkannten, waren keine multiplen logistischen Regressionen durchgeführt worden, die dieses Ergebnis bestätigen konnten. Eine andere Arbeit hatte die GvHD nicht als Risikofaktor für eine erhöhte Intensivmortalität identifiziert.²⁰⁵

5.3.3. Vorerkrankungen

Sowohl eine vorbestehende oder stattgehabte Tachyarrhythmia absoluta als auch eine vorbestehende mittel- bis schwergradige Nierenerkrankung war signifikant mit einem häufigeren Versterben assoziiert. Beiden Vorerkrankungen wird in der Literatur allerdings keine wesentliche Bedeutung zugeschrieben. Im Fall einer relevanten Niereninsuffizienz ohne bisherige Dialylenotwendigkeit ist gut vorstellbar, dass es im Rahmen einer schweren akuten Erkrankung schneller zur Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens kommt als bei nierengesunden PatientInnen, womit auch die Risiken, welche mit einem schweren akuten Nierenversagen und einer Dialylenotwendigkeit einhergehen, häufiger auftreten können. Die Tachyarrhythmia absoluta ist eine häufige Herzrhythmusstörung auf der Intensivstation und das Risiko des Auftretens wahrscheinlich höher bei PatientInnen, die bereits eine TAA-Episode in der Vorgeschichte hatten. Dass sowohl die die TAA bedingenden Faktoren als auch die Auswirkungen der TAA selbst auf den Organismus der PatientInnen die Sterblichkeit erhöhen können, scheint probabel zu sein. In der multiplen logistischen Regression konnten beide Vorerkrankungen nicht als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden.

5.4. Akute Krankheitsparameter

5.4.1. Aufnahmegrund und Multiorgandysfunktion

Die häufigsten Aufnahmegründe waren Sepsis (37,7%) und das ARV (33,6%), neurologische und kardiovaskuläre Ursachen folgten mit jeweils 7,5% Anteil. In der Literatur sind Sepsis^{23,24,52,85,87,88} und ARV^{18,79} ebenfalls die häufigsten Aufnahmegründe bei kritisch kranken KrebspatientInnen, wenn auch meist in umgekehrter Reihenfolge. Die Mortalität war bei PatientInnen mit ARV am höchsten (53%), gefolgt von kardiovaskulären Aufnahmegründen (45%). Im Fall einer Sepsis als Aufnahmegrund betrug die Mortalität lediglich 33% und lag somit unter dem Populationsdurchschnitt.

Hinsichtlich der Intensivmortalität war der Grund der Aufnahme eine Variable mit signifikantem Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen ($p=0,046$), in der multiplen logistischen Regression konnte das ARV als Aufnahmegrund als unabhängiger Risikofaktor für ein Versterben auf der Intensivstation ausgemacht werden. In der Literatur ist das ARV einer der am häufigsten genannten prognostischen Faktoren bezüglich Intensiv- und Krankenhausmortalität und konnte in verschiedenen Multivariat-Analysen wiederholt als unabhängiger Mortalitätsprädiktor identifiziert werden. Dies gilt sowohl für KrebspatientInnen in Neutropenie,⁴³ hämatologische PatientInnen^{44,52}, als auch hämato-onkologische PatientInnenpopulationen.^{48,184}

In der Anzahl an versagenden Organsystemen am Aufnahmetag gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Mortalität ($p=0,001$). So verstarben nur 8,7% aller PatientInnen mit nur einem Organversagen, aber schon 45,2% und 65% mit einem drei- oder vierfachen Organversagen. Nach Multivariat-Analyse war sie jedoch in unserer Arbeit kein unabhängiger Risikofaktor der Intensivmortalität. Aussagen zur Anzahl an Organversagen zum Aufnahmezeitpunkt waren in Bezug auf die Intensivmortalität neutropenischer KrebspatientInnen inkohärent. Während die Anzahl an Organversagen bei Blot et al.⁴³ einen Mortalitätsprädiktor darstellte, war dies bei Regazzoni et al.¹¹⁵ nicht der Fall. Bei hämato-onkologischen Studienpopulationen war ein Multiorganversagen wiederholt mit ausschlaggebend für den weiteren medizinischen Verlauf.^{24,185,194}

5.4.2. Vital- und Laborparameter

Der Unterschied des niedrigsten mittleren arteriellen Blutdrucks zwischen Überlebenden und Versterbenden am Aufnahmetag war signifikant. Während Überlebende einen medianen minimalen MAP von 66 mmHg hatten, betrug er bei später Verstorbenen im Median 57 mmHg. Da ein niedriger Blutdruck im Rahmen eines akuten Krankheitsbilds Ausdruck eines Schocks sein kann, ist verständlich, dass ein gegebenenfalls ausgeprägter Schock mit einer höheren Sterblichkeit einhergeht, da eine durch den niedrigen Blutdruck mitbedingte Minderperfusion der Organe zur Dysfunktion führen kann. Der Schock war in Studien mit

neutropenischen IntensivpatientInnen wiederholt als mortalitätsbedingend ausgemacht worden.^{38,48,87,114,209} Auch in unserer Studie war ein MAP <65 mmHg in der multiplen logistischen Regression als unabhängiger Risikofaktor identifiziert worden.

Bei den Laborparametern gab es hinsichtlich hoher CRP-Werte sowie niedriger Thrombozytenwerte am Aufnahmetag signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Nach der Multivariate-Analyse blieb jedoch nur ein hoher CRP-Wert als unabhängiger Mortalitätsprädiktor bestehen. Der CRP-Wert wurde auch in der Studie von Kroschinsky et al.²⁰² zu hämatologischen PatientInnen im Rahmen der multiplen logistischen Regression als Risikofaktor bestimmt. Bei Schellongowski et al.⁴⁹ war er zwar in der Univariate-Analyse signifikant, jedoch nicht in der Multivariate-Analyse. Die Thrombozytopenie wurde in mehreren Studien als Risikofaktor erfasst,^{76,206} wobei sie bisher nur in einer 2022 von Kochanek et al.²⁴⁴ veröffentlichten Studie zum Einsatz von extrakorporaler Membranoxygenierung bei KrebspatientInnen mit schwerem Lungenversagen nach Multivariate-Analyse als unabhängigen Faktor identifiziert werden konnte.

5.4.3. Intensivmedizinische Maßnahmen

53,7% der PatientInnen mussten während des Aufenthalts invasiv und 20,5% nicht-invasiv beatmet werden, in 56,8% der Fälle wurde eine Katecholamintherapie durchgeführt, 26,7% der PatientInnen erhielten eine Nierenersatztherapie. Darmon et al. hatten in ihrer Metaanalyse zum Kurzzeitüberleben kritisch kranker KrebspatientInnen im Jahr 2019 unter anderem die invasive Beatmung, Katecholamintherapie sowie die Nierenersatztherapie als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Krankenhausmortalität ausgemacht.⁴⁷

In unserer Arbeit war die Mortalität bei invasiv-beatmeten PatientInnen mit 65% signifikant höher als bei nicht-beatmeten PatientInnen ($p < 0,001$), nach multipler logistischer Regression verblieb sie als wichtigster unabhängiger Risikofaktor mit einer Odds-Ratio von 17,98. Auch in der Literatur war sie wiederholt der wichtigste unabhängige Risikofaktor für die Intensiv- und Krankenhausmortalität, sowohl bei der allgemeinen Krebsintensivpopulation,^{24,48} bei hämatologischen PatientInnen^{17,76,85,196} als auch bei neutropenischen KrebspatientInnen.^{47,115,134} Bei Mackintosh et al.¹³⁷ (OR 13,52), Mokart et al.¹⁹⁵ (OR 12,51), Faucher⁸⁸ (OR 7,17) und der Metaanalyse von Darmon et al.⁴⁷ (OR 3,13) liegen die Odds-Ratios niedriger als in unserer Studie.

In der prospektiven multizentrischen Studie mit der bisher größten hämatologischen Kohorte von Azoulay et al.⁵² waren 48% der PatientInnen invasiv beatmet worden, in der Metaanalyse von Darmon et al.⁴⁷ betrug der Anteil dieser PatientInnen 56%. Bei neutropenischen KrebspatientInnen betrug der invasive Beatmungsanteil in sechs verschiedenen Studien, publiziert zwischen 2012 und 2022, zwischen 49% und 64%.^{38,88,114,134,137,195} Bei hämatologischen, invasiv beatmeten IntensivpatientInnen betrug die Intensivmortalität bei Al-Zubaidi et al.⁸⁵ 25%, bei Demandt et al.²⁰⁵ 52%. Der Anteil der

neutropenischen KrebspatientInnen lag in diesen Studien bei 33% und 56%, die Krankheitsschwere war bei Al-Zubaidi et al. geringer, bei Demandt et al. jedoch größer. Beide Studien wurden zu späteren Zeitpunkten durchgeführt als unsere Studie, was nach den Ergebnissen der Metaanalyse von Darmon et al.⁴⁷ in der Gruppe der invasiv-beatmeten PatientInnen per se einen mortalitätsreduzierenden Effekt haben könnte. Bei neutropenischen invasiv-beatmeten KrebspatientInnen publizierten Mackintosh et al.¹³⁷, Mokart et al.^{134,195} und Suarez et al.¹⁶ Intensivmortalitätsraten von 53%, 65%, 75% und 91%, wobei zu erwähnen ist, dass bei Suarez et al. knapp die Hälfte der intubierten PatientInnen im Vorfeld eine HSZT erhalten hatten, was die Sterblichkeitsrate sicherlich zusätzlich erhöhte.

Eine nicht-invasive Beatmung führte bei einer Mortalität von 33,3% weder zu einer signifikant höheren noch zu einer signifikant geringeren Sterblichkeit. Im Fall einer sekundären Intubation erhöhte sich die Mortalität jedoch auf 71,4%. In der Literatur sind die Daten zum Einfluss der NIV-Therapie bisher uneinheitlich, Wang et al.²¹³ konnten in einer Metaanalyse bei immunkompromittierten PatientInnen für die Subgruppen der hämatologischen und HSZT-PatientInnen einen Überlebensvorteil ausmachen, ebenso Amado-Rodriguez et al.²¹⁴ in einer Metaanalyse zu hämatologischen PatientInnen, während Darmon et al.⁴⁷ dies in ihrer Metaanalyse 2019 zum Krankenhausüberleben intensivmedizinisch behandelter KrebspatientInnen nicht bestätigen konnten. Ein NIV-Versagen mit sekundärer Intubation führte bei Amado-Rodriguez et al. wie auch bei Azevedo et al. (13% hämatologisch) zu signifikant häufigerem Versterben, jedoch gab es hierzu auch Ergebnisse mit gegenteiligen Aussagen bei neutropenischen PatientInnen in nahezu rein hämatologischen Studienpopulationen.^{7,137}

56,8% der behandelten PatientInnen benötigten eine Katecholamin- bzw. Vasopressortherapie, die Sterblichkeit lag in diesem Fall mit 60,2% signifikant höher als bei hämodynamisch stabilen PatientInnen. Der Einsatz einer Katecholamintherapie zur Blutdruckstabilisierung, die mit einem therapiebedürftigen niedrigen Blutdruck einhergeht, wurde in verschiedenen Studien als unabhängiger Risikofaktor für ein Versterben auf der Intensivstation bei hämatologischen^{196,201} als auch neutropenischen PatientInnen¹⁹⁵ genannt. In unserer Studie war sie selbst kein unabhängiger Mortalitätsprädiktor, ein therapiebedürftiger niedriger Blutdruck <65 mmHg wiederum schon.

Während bei Suarez et al.¹⁶ nur 20% der neutropenischen IntensivpatientInnen eine Katecholamintherapie benötigten, waren es in fünf Studien zu (Sub-)Gruppen neutropenischer, größtenteils hämatologischer PatientInnen aus dem Zeitraum von 2010 bis 2020 50-75%.^{88,116,134,137,195} In den Metaanalysen von Darmon et al.⁴⁷ und Georges et al.¹³⁶ zu kritisch kranken KrebspatientInnen beschrieben die Autoren einen Vasopressortherapieanteil von 56% und 56,1%. Bei hämatologischen PatientInnen mit und ohne Neutropenie waren

Mortalitätsraten von 39-70% festgestellt worden.^{79,85,205} Die Mortalität lag bei neutropenischen, fast ausschließlich hämatologischen PatientInnen bei Mackintosh et al.¹³⁷ und Mokart et al.¹³⁴ bei 36% und 57% und stieg im Fall, dass Vasopressoren bereits bei Aufnahme benötigt wurden auf 82% an.¹¹⁶ Bei PatientInnen, die wegen eines ARV aufgenommen worden waren, beschrieben Mokart et al.¹⁹⁵ bei Vasopressortherapie eine Sterblichkeit von 89%. In Hinblick auf den Therapieanteil stimmen die Beobachtungen bei unserer Studienkohorte mit den bisher publizierten Daten überein – hinsichtlich der Mortalität liegen unsere Raten höher. Bei den Studien, die einen späteren Zeitraum als unsere Arbeit untersuchten, könnte dies mortalitätsreduzierend gewirkt haben. Der Blick auf die Studien mit auch nicht-neutropenischen KrebspatientInnen zeigt, dass die Neutropenie in zwei großen Metaanalysen^{47,136} selbst als prognostischer Faktor identifiziert wurde, was die Mortalität reduziert haben könnte.⁴⁷ Ebenso ist die Auswirkung eines Selektionsbias möglich. PatientInnen benötigten in unserer Studie in 26,7% der Fälle ein Nierenersatzverfahren, wobei 66,7% dieser PatientInnen verstarben. Damit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Überlebenden und der Versterbenden. Jedoch konnte die Nierenersatztherapie, die bei neutropenischen PatientInnen in verschiedenen Arbeiten hinsichtlich Intensivmortalität¹³⁷, 28-Tage Mortalität^{47,88} und Krankenhausmortalität^{47,134} ein unabhängiger Risikofaktor ist, in unserer Multivariat-Analyse nicht als unabhängiger Risikofaktor ausgemacht werden.

In den beiden Metaanalysen von Georges et al. und Darmon et al., die Studien mit hämatologischen IntensivpatientInnen aus dem Zeitraum von 2005 bis 2015 untersuchten, ergaben sich Raten an Nierenersatzverfahren von 22,7% bzw. 22,9%. In vier in Studien, die zwischen 2016 und 2022 veröffentlicht wurden, lag der Anteil an Nierenersatztherapie bei 24-35%.^{16,88,114,137} Bei hämatologischen PatientInnen mit und ohne Neutropenie lag die Mortalität bei Demandt et al.²⁰⁵ und Lamia et al.¹⁷⁵ bei 67% und 73%. Bezüglich der Sterblichkeit bei neutropenischen PatientInnen liegen nur wenige Daten vor, bei Suarez et al.¹⁶ 2016 betrug sie 75%, bei Mackintosh et al.¹³⁷ 2020 60%.

5.4.4. Transfusionen

In unserer Studie waren während des intensivstationären Aufenthalts in 90,4% der Fälle Erythrozytenkonzentrate, in 86,3% der Fälle Thrombozytenkonzentrate und in 39,7% der Fälle FFP transfundiert worden. Vor allem angesichts des bereits niedrigen medianen Hämoglobinwerts von 8,8 g/dl und des medianen Thrombozytenwerts von $15 \times 10^9/L$ sind Transfusionen in bestimmten Behandlungsverläufen nachvollziehbar. Während sich die Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten nicht auf die Mortalität auswirkte (39,4% und 39,7%), zeigte sich bei den FFP-Transfusionen mit einer Mortalität von 56% ein klar signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen, in der multiplen logistischen Regression war der Einsatz von FFP jedoch nicht signifikant mit einer

erhöhten Intensivmortalität verbunden. Bei Kruse et al.²⁰⁴ waren Transfusionen aller drei Blutkomponenten mit einer schlechteren Prognose bei neutropenischer Sepsis assoziiert. Bei Wohlfarth et al.¹⁹⁷ waren lediglich die Thrombozytenkonzentrat-Transfusion bei Chemotherapie-erhaltenden hämato-onkologischen IntensivpatientInnen mit einer schlechteren Prognose assoziiert, allerdings wurden diese Ergebnisse nicht im Rahmen einer Multivariat-Analyse bestätigt.

Retrospektiv ist die jeweilige Indikation der FFP-Transfusion in unserer Studienpopulation nicht mehr nachvollziehbar. Im Gegensatz zu Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, die bei Unterschreitung bestimmter Werte auch präventiv gegeben werden, ist die nahezu einzige wissenschaftlich belegbare Indikation bei Frischplasma die Massivtransfusion, neben der nur wenige seltene andere Indikationen existieren.²⁴⁵ Unter Annahme des Einsatzes bei Massivtransfusionen im Rahmen einer kritischen Blutungskomplikation ist nachvollziehbar, dass die Mortalität in diesem Fall höher sein kann als bei anderen Indikationen.

5.4.5. Infektion und Sepsis

Der septische Schock bei nicht-neutropenischen^{48,184,209} als auch bei neutropenischen^{16,38,114,209} PatientInnen ist nach aktuellem wissenschaftlichen Stand ein prognostischer Faktor bei kritisch kranken KrebspatientInnen auf der Intensivstation, auch wenn sich die Mortalität in diesen Gruppen reduziert hat.^{37,246} Bei Souza-Dantas et al.¹¹⁶ 2010 betrug der Anteil der PatientInnen mit Sepsis/septischem Schock in der neutropenischen Subgruppe 94%, bei Mokart et al.¹³⁴ 2015 in einer Studie mit neutropenischen hämatologischen PatientInnen hatten die PatientInnen in 80% der Fälle einen Sepsis/septischen Schock, bei Suarez et al.¹⁶ waren es 66% mit Sepsis.

Eine Sepsis oder einen septischen Schock, definiert nach den zum Behandlungszeitpunkt geltenden Sepsis-2 Leitlinien, war bei 65,8% der PatientInnen unserer Studie während des Aufenthalts diagnostiziert worden, die Mortalität betrug 46,9%, was einem signifikanten Unterschied im Vergleich zu nicht-septischen PatientInnen entsprach ($p < 0,001$). Nach Sepsis-3 Definition waren 84,2% während des Aufenthalts septisch, 55,5% hatten einen septischen Schock, in diesem Fall lag die Mortalität bei 37,4% und 38,3%. Sowohl bei Sepsis als auch septischem Schock nach Sepsis-3-Definition gab es keinen signifikanten Mortalitätsunterschied. In der durchgeführten multiplen logistischen Regression wurde die Sepsis (nach Sepsis-2 Kriterien) jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor ermittelt.

Bei neutropenischem septischen Schock (Sepsis-2) beschrieben Regazzoni et al.¹¹⁵ 2004 eine Intensivmortalität von 56%, Legrand et al.³⁸ 2012 für die schwere Sepsis und den septischen Schock 40%. Mokart et al.¹³⁴ veröffentlichten 2015 für die Sepsis und schwere Sepsis 39% und für den septischen Schock 50% Mortalität bei neutropenischen PatientInnen. Die Sepsis-3 Definition nutzend, publizierten Na et al.¹¹⁴ 2022 eine Intensivmortalität von 40% für die neutropenische Sepsis, während sie bei nicht-

neutropenischen SepsispatientInnen mit nur 22,6% signifikant geringer war. Somit lagen sowohl Häufigkeit als auch Mortalität für beide Definitionen im Spektrum bereits publizierter Daten.

Der Infektionsfokus konnte wiederum nicht als ein signifikanter Mortalitätsprädiktor identifiziert werden. Interessanterweise lag die Mortalitätsrate bei PatientInnen ohne Infektion mit 34,8% auf vergleichbarem Niveau.

5.5. Indikationsstellung für eine intensivmedizinische Behandlung

Die hämato-onkologische Intensivmedizin führt nachgewiesenermaßen zu größeren Ausgaben und verstärkter Ressourcennutzung,^{29,224-226} die abhängig vom zugrundeliegenden Gesundheitssystem durch eine Kostenselbstbeteiligung zu finanziellen Nöten bei PatientInnen und Angehörigen führen kann.^{222,223} Aktuell ist die Mortalitätsvorhersage für die individuellen PatientInnen unrealistisch. Dementsprechend ist das aktuelle Ziel, ein Instrument zu entwickeln, welches mit hoher Genauigkeit PatientInnensubgruppen erkennt, deren Überlebenschance so gering ist, dass eine hochentwickelte ressourcenintensive Intensivmedizin inklusive Organersatzverfahren nicht eingesetzt werden kann, ohne die Überlebenschancen anderer PatientInnen mit grundsätzlich besserer Prognose zu vermindern.¹⁸⁰ Dies spielt natürlich für die Gesundheitssysteme aller Länder eine Rolle, umso mehr jedoch, wenn die Intensivkapazitäten nicht überdurchschnittlich hoch sind. Die geringe Überlebensrate von Gruppen mit schlechter Prognose geht mit hohen Kosten einher, ein großer Teil der Beatmungstage oder auch der Blutprodukte wird dann für PatientInnen eingesetzt, die letztendlich nicht überleben.^{29,178}

Diese Arbeit zeigt, dass bei neutropenischen hämato-onkologischen PatientInnen die Verwendung von Cut-Off Punktwerten der Scores APACHE II, SAPS II und SOFA am Aufnahmetag nicht als das gesuchte Einteilungsinstrument dienen kann, da eine Uneindeutigkeit der sich daraus ergebenden Tests, vor allem im Hinblick auf die zu niedrigen positiven Vorhersagewerte, bestehen bleibt.

Neben der Instrumententwicklung sollten daher zusätzlich nicht-technische Maßnahmen wie PatientInnen- und Angehörigengespräche in der Intensivmedizin in angemessener Weise vergütet werden.⁴⁰ Diese können entscheidend dazu beitragen, PatientInnen und Angehörigen eine realistische Perspektive auf die Situation zu vermitteln und auf mögliche, eintretende Szenarien vorzubereiten. Ihre standardisierte Implementierung könnte zu Qualitätsverbesserungen und Kostensenkungen beitragen, wie z.B. durch verhinderte nicht indizierte Aufnahmen oder nicht indizierte intensivmedizinische Therapien.^{247,248}

Es scheint sinnvoll, Aufnahmen nach dem Konzept des ICU-Trials (Intensive Care Unit, Intensivstation) zu vorzunehmen.²⁴⁹ Meist ist hier eine Zuordnung der PatientInnen in die Gruppen „Full Code“ oder „Keine ICU“ relativ klar möglich.²⁷ Für eine Gruppe innerhalb der

kritisch kranken KrebspatientInnen mit „intermediärer Prognose“, ist die richtige Wahl bezüglich des initialen Managements nicht eindeutig definierbar, da keine Evidenz hinsichtlich eines möglichen Profitierens durch eine intensivmedizinische Behandlung existiert. Durch Anwendung des ICU-Trials wird versucht, dieser PatientInnengruppe gerecht zu werden. Unter dem ICU-Trial versteht man ein initiales Full-Code-Management, bei dem obligatorisch nach drei bis circa fünf Tagen die Situation neu evaluiert wird und die Therapieziele dementsprechend angepasst werden. Hintergrund ist die Erkenntnis einer französischen Studie von Lecuyer et al.²⁴⁹, bei der sich zeigte, dass bei invasiv beatmeten KrebspatientInnen mit mindestens zweifachem Organversagen erst ab dem dritten Tag des Intensivaufenthaltes Unterschiede zwischen Nichtüberlebenden und Überlebenden in der Anzahl der Organversagen bestanden. Zudem überlebte kein Patient, der nach dem dritten Tag neue zusätzliche therapeutische Maßnahmen in Form von invasiver Beatmung, Nierenersatzverfahren oder Katecholamintherapie benötigte. Der Trial ist sinnvoll für PatientInnen, 1) bei denen lebensverlängernde Therapiemöglichkeiten vorhanden sind, deren Ansprechen noch nicht absehbar ist; 2) mit neu diagnostiziertem Malignom und einer Lebenserwartung von >1 Jahr; 3) nach allogener SZT mit kontrollierter GvHD.^{39,207,208} Er bietet somit eine Alternative zur Nichtaufnahme auf Intensivstation. Bei der Evaluation in der Studie betrug das Gesamtüberleben in dieser Gruppe lediglich 20%, bei den PatientInnen, die nach dem dritten Tag noch lebten, allerdings 40%.²⁴⁹ Bei potenziell lebensverlängernden experimentellen Therapieoptionen kann unter Abwägung der Wahrscheinlichkeit des Nutzens ein ICU-Trial erwogen werden. In diesen Fällen existiert ein neues hämato-onkologisches Medikament, welches vielversprechende Ergebnisse in ersten Studien mit nicht kritisch kranken KrebspatientInnen geliefert hat. Dies gilt jedoch nicht für bisher nur in vitro und Phase I/II getestete Substanzen. Der intensivmedizinischen Aufnahme sollte eine ausführliche Diskussion vorausgehen, die u.a. einen Zeitrahmen absteckt, in dem ein Ansprechen auf die Therapie erwartbar ist.²⁰⁸ Dabei sollte zur Kenntnis genommen werden, dass die Therapieeffektivität hinsichtlich einer Tumorregression bei kritisch kranken PatientInnen oft unterhalb der Effektivität liegt, die zuvor in klinischen Studien beobachtet wurde.²⁵⁰ Oft beobachtete Muster, PatientInnen nach intensivstationärer Aufnahme bereits nach 1-2 Tagen ohne Besserung wieder von der Intensivstation zu entlassen, entbehren somit jeglicher Evidenz, es sei denn, dass durch die erfolgte Diagnostik neue Erkenntnisse gewonnen wurden, die die Kurz- oder Langzeitprognose relevant verschlechtern.²⁷ Von großer Bedeutung ist vor allem bei dieser Gruppe der Balanceakt zwischen einem einerseits liberalen Aufnahmeregime aufgrund von fehlender Evidenz und andererseits einem erhöhten Risiko für „disproportionate care“ mit Teamkonflikten und erhöhter Burnout Gefahr von Personal auf der Intensivstation.^{207,251} Weitere Studien zur Validierung des ICU-Trials sowie zur Bestimmung der optimalen Dauer bis zur Reevaluation sind notwendig. In einer

Simulationsstudie, welche die ideale Zeitspanne der Trials weiter untersuchte, betrug die optimale Dauer bei SOFA Scores von 5- 14 Punkten zehn bis zwölf Tage, bei SOFA Scores >15 Punkten acht Tage. Bei PatientInnen mit soliden Tumoren und schlechter Prognose stellte sich heraus, dass ein bis vier Trial-Tage eventuell ausreichen, bei hämatologischen PatientInnen aber ein längerer Zeitraum benötigt wird.⁴⁶

Die frühe Einbeziehung der Palliativmedizin im Anschluss an eine Krebsdiagnose verbessert nachweislich die Lebensqualität und reduziert die Anwendung aggressiver Therapiekonzepte zum Lebensende hin.²⁵²⁻²⁵⁵ Verständlicherweise möchte der Großteil der betroffenen PatientInnen am Lebensende zu Hause sein,²⁵⁶ was in starkem Kontrast zu den realen Begebenheiten steht, in denen viele hämatologische PatientInnen im Krankenhaus, sowohl auf Normal- als auch auf Intensivstation, versterben.^{257,258} In einer multinationalen Studie von El-Jawahri et al.²⁵⁸ konnte gezeigt werden, dass bis zu 27% der KrebspatientInnen im Monat vor ihrem Tod mindestens einmal auf Intensivstation aufgenommen wurden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Palliativmedizin als Baustein der hämato-onkologischen Intensivmedizin, da durch diese der Aufenthalt für PatientInnen und Angehörige verbessert und der Übergang zur End-of-life care erleichtert werden kann.^{259,260} Allerdings ist die Überleitung hin zu einem palliativen Ansatz ein komplexer Prozess, der für alle Beteiligten – PatientInnen, Angehörige, medizinisches Personal – problematisch sein kann.⁴⁰ Zwar ist belegt, dass frühe und mehrmalige Diskussionen hinsichtlich der Therapieziele und End-of-life care emotionalen Stress bei PatientInnen und Angehörigen reduzieren.²⁶¹ Allerdings ist dies zurzeit noch schwer umsetzbar, da diese Gespräche logistisch und zeitlich aufwendig sind, finanziell bisher nicht kompensiert und somit oft erst nach Ausschöpfung der chemotherapeutischen Möglichkeiten thematisiert werden.²⁶² Bei circa einem Drittel der PatientInnen werden zum Zeitpunkt der intensivmedizinischen Aufnahme mögliche Präferenzen und Therapieeinschränkungen nicht diskutiert.^{263,264} Darüber hinaus können sich Präferenzen ändern, so dass das Treffen von Vereinbarungen als fluider Prozess begriffen werden sollte.²⁶⁵ Viele PatientInnen mit fortgeschrittenen Krebserkrankung können nicht in gewünschtem Maße am Entscheidungsfindungsprozess teilnehmen. Entweder haben sie Probleme mit dem Verständnis der eigenen Erkrankung, der Konsequenzen der Therapie und des Unterschiedes zwischen kurativem und palliativem Ansatz²⁶⁶ oder sie sind körperlich nicht in der Lage, ihre Wünsche zu äußern, so dass den Angehörigen eine schwierige Rolle in der Entscheidung zufällt und die Kommunikation mit ihnen eine Schlüsselbedeutung einnimmt.²⁶⁷ Regelmäßig entscheiden sich PatientInnen auch im Falle eines geringen Nutzens und erheblicher Toxizität für eine Chemotherapie.²⁶⁸ Interessanterweise hatten PatientInnen, die im Vorfeld für lebensverlängernde Maßnahmen plädiert hatten, sie letztlich aber nicht erhielten, eine höhere Lebensqualität und weniger physischen und psychosozialen Stress als PatientInnen, die ihre im Vorfeld gewünschten lebensverlängernden Maßnahmen

erhielten.^{269,270} Die Überzeugungen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte stellen neben intensivstationsspezifischen Standards letztlich den wichtigsten Faktor bezüglich eines möglichen Auslassens lebensverlängernder Maßnahmen dar.^{271,272} Entscheidungen über Therapiezieländerungen sollten in Diskussion im interdisziplinären Team – Intensivmediziner, Hämato-Onkologen, Pflegekräfte – und im Einvernehmen mit der Patientin oder dem Patienten bzw. seinen VertreterInnen getroffen werden. Ist keine Einigung zwischen medizinischem Team und der Patientin oder dem Patienten bzw. den Angehörigen möglich, kann durch das Hinzuziehen eines Ethikkomitees in der Mehrheit der Fälle für beide Seiten eine annehmbare Lösung erzielt werden.²⁷³

Auch wenn einige Studien keine Unterschiede bei PatientInnen hinsichtlich der Lebensqualität vor und nach einem Intensivstationsaufenthalt zeigen und Langzeitschäden nicht obligat sind,^{52,274,275} müssen sich behandelnde MedizinerInnen gewahr sein, dass nach einer intensivmedizinischen Behandlung langfristige, zum Teil lebenslange Folgen möglich sind. So kann es bei einem „Postintensive Care Syndrome“ (PICS) nach dem Aufenthalt auf einer Intensivstation zu posttraumatischer Belastungsstörung (im weiteren PTBS), kognitiver sowie physischer Schwäche kommen, die eine Teilnahme am normalen Leben einschränkt.²⁷⁶⁻²⁷⁸ In einer Studie mit LungenkrebspatientInnen konnten 43% nach einem Krankenhausaufenthalt mit intensivmedizinischer Behandlung nur in ein Pflegeheim entlassen werden.²⁷⁹ Ebenfalls sind langfristige Beeinträchtigungen bei den Angehörigen möglich:²⁸⁰ Die Krebsdiagnose und vor allem eine mögliche Rolle in der Entscheidungsfindung kann zu Angst, Depression als auch Symptomen einer PTBS führen.^{281,282} Die Prävalenz von Depressionssymptomen bei Familienangehörigen lag in einer Studie während des Intensivstationsaufenthaltes bei 75% und betrug ein Jahr später immer noch 25%.²⁸³ Wright et al. berichteten 2008 im Fall einer aggressiveren Intensivtherapie von einer geringeren Lebensqualität der Familienmitglieder sowie einem häufigeren Auftreten einer Anpassungsstörung.²⁶¹

Ferner ist das medizinische Personal häufig einer großen psychischen Belastung sowie hohem psychosozialen Stress ausgesetzt.²⁸⁴ Diskordanz, Frustration und teaminterne Konflikte gründen zum einen auf unterschiedlichen Perspektiven und uneinheitlichem medizinischen Wissen, zum anderen auf medizinischen Interventionen mit schlechtem Kosten-Nutzen-Profil sowie mangelnder Einbindung in die Entscheidungsfindung.²⁸⁵⁻²⁸⁷ Aufgrund der sehr unsicheren Prognose sind die Fälle kritisch kranker KrebspatientInnen somit besonders anfällig für Konflikte – Kommunikation, Respekt und ein verbessertes Verständnis der Perspektive und der Bedürfnisse der jeweils anderen beteiligten Gruppen sowie Möglichkeiten für einen offenen Umgang mit Problemen können die Zufriedenheit aller involvierten Personen steigern.^{40,288}

5.6. Limitationen

Die vorliegende Arbeit unterliegt verschiedenen Limitationen. Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Studie, die Daten aus einem einzigen Krankenhaus auswertet. Zudem handelte es sich hierbei um ein spezialisiertes Zentrum, so dass Ergebnisse dieser Arbeit nicht vollumfänglich auf Intensivstationen ohne hämato-onkologische Spezialisierung, wie sie in der Regel in Deutschland zu finden sind, übertragen werden können. Zum anderen sind Unterschiede in der Aufnahmepraxis zu anderen, in Studien untersuchten Intensivstationen möglich.

Aufgrund fehlender Daten mussten PatientInnenfälle ausgeschlossen werden, was theoretisch zu einer Stichprobenverzerrung geführt haben könnte. Die bei einzelnen fehlenden Parametern und klinischer Stabilität bestimmten Mittelwerte aus vorhergehenden und nachfolgenden Messwerten könnten einen Einfluss auf die Daten gehabt haben, allerdings hätte ein weiterer Ausschluss von PatientInnenfällen mit konsekutiver Stichprobengrößenverminderung zu geringerer Aussagekraft der angewandten statistischen Methoden geführt. Des Weiteren wurden von fünf PatientInnen je zwei intensivstationäre Fälle eingeschlossen, um eine weitere Stichprobengrößenverminderung zu vermeiden.

Da PatientInnen nur eingeschlossen wurden, wenn sie eine Mindestliegedauer von drei Intensivstationstagen erfüllten, könnte die Mortalität diesbezüglich verändert sein im Vergleich zu einer Population, die PatientInnen ohne Mindestliegedauer eingeschlossen hätte. So wäre es möglich, dass PatientInnen bereits in den ersten zwei Tagen wieder erfolgreich entlassen wurden oder aber im Rahmen eines fulminanten akuten Krankheitsverlaufs verstarben, so dass die Mortalität in diesem Fall sowohl höher als auch niedriger liegen könnte. Es wurden keine Daten zu Beginn und Dauer der Aplasie erhoben, so dass diesbezüglich keine Aussagen über eine Auswirkung bestimmter Variablen der Neutropenie gemacht werden konnten. Zudem musste die Neutropenie nur zu irgendeinem Zeitpunkt des intensivmedizinischen Aufenthalts bestehen und nicht zum Aufnahmezeitpunkt, wie es in anderen Studien mit gleichem Untersuchungsspektrum der Fall war. Dies könnte somit zu Einschränkungen der Vergleichbarkeit zwischen den Studien führen.

Hinsichtlich der Sepsis konnte die Sepsis-3 Definition, welche erst 2016 publiziert wurde, nur rückblickend auf die vorhandenen Daten angewendet werden, was zu Abweichungen im Vergleich zu einem prospektiven Vorgehen geführt haben könnte. Unterschiede in der Erhebung der für die Scores notwendigen Parameter sowie Abweichungen in der Score-Kalkulation im Vergleich zu anderen Studien können nicht komplett ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde keine Krankenhausmortalität, ebenso wenig wie eine Langzeitmortalität, erfasst.

Die Vergleichbarkeit der AUC der Scores war zum Teil eingeschränkt, da einige Studien statt der Intensivmortalität die Krankenhausmortalität als primären Endpunkt untersuchten. Zudem können die Scores bei neutropenischen KrebspatientInnen nur unter Beachtung einiger Besonderheiten genutzt werden:¹¹⁸ So kann der GCS unabhängig von Beginn bzw. Auftreten einer Sepsis kompromittiert sein, die Krebserkrankung oder ihre Komplikationen können zu neurologischen Auffälligkeiten führen, die Thrombozytenzahl kann aufgrund der Tumor- oder Chemotherapie-assoziierten Thrombozytopenie keine Aussage über einen akuten Krankheitsverlauf zulassen und/oder eine Chemotherapie-induzierte Erhöhung des Bilirubin- sowie des Kreatininwerts kann die Berechnung der Scores beeinträchtigen. Dies gilt vor allem für SOFA (GCS, Thrombozyten, Bilirubin, Kreatinin), aber auch für APACHE II (GCS, Kreatinin) und SAPS II (GCS, Bilirubin).

5.7. Fazit

In der vorliegenden Studie wurden erstmals die Scores APACHE II, SAPS II und SOFA gemeinsam hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagefähigkeit bei neutropenischen hämato-onkologischen PatientInnen auf einer Intensivstation untersucht.

Alle drei Scores waren in der Lage, Überlebende von Verstorbenen zu unterscheiden, wobei in aufsteigender Reihenfolge APACHE II mit einer AUC 0,68 eine nicht-akzeptable Güte und SAPS II (AUC 0,72) sowie SOFA (AUC 0,73) eine akzeptable Güte aufwiesen. Im Rahmen des gewählten Ausschluss-Testszenarios mit den Cut-Off Punktwerten 35 (APACHE II), 76 (SAPS II) und 14 (SOFA) bei einer geringen Sensitivität, aber einer hohen Spezifität von 94,6% sollten PatientInnen, die mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit versterben würden, identifiziert werden. Bei einem positiven Vorhersagewert aller Scores zwischen 61% und 69%, überlebte jedoch circa jeder dritte der als versterbend deklarierten PatientInnen, sodass die Unterscheidungsfähigkeit für den klinischen Alltag nicht als ausreichend betrachtet werden kann.

Nach der multivariablen Analyse blieben die invasive Beatmung, ein MAP <65 mmHg, die allogene HSZT, das ARV als Aufnahmegrund sowie ein Anstieg des CRP-Werts als unabhängige Intensivmortalitätsprädiktoren bestehen, wobei die invasive Beatmung der mit Abstand wichtigste Risikofaktor war. Entgegen den Daten zu hämato-onkologischen und hämatologischen PatientInnenpopulationen, bei denen die Scores wiederholt als unabhängige Mortalitätsprädiktoren genannt werden, gibt es bei neutropenischen PatientInnen hierzu keine ausreichende Evidenz. In unserer Studie konnten sie nicht als unabhängige Mortalitätsprädiktoren identifiziert werden. Inwieweit eine signifikante Veränderung der Punktwerte der Scores an konsekutiven Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation eine bessere Diskriminierung zulässt, bleibt offen und sollte weiter untersucht werden.

Aufgrund der bestehenden Uneindeutigkeit der Tests sind nicht-technische Maßnahmen wie PatientInnen- und Angehörigengespräche bei kritisch kranken neutropenischen PatientInnen von besonderer Bedeutung. Beim Anspruch, den jeweils besten medizinischen Pfad für kritisch kranke KrebspatientInnen zu wählen, verbleibt somit die große Herausforderung in der Intensivmedizin, weder sinnvolle Therapieoptionen abzulehnen noch sich auf intensivmedizinische Maßnahmen festzulegen, deren Nutzen in bestimmten Fällen sehr begrenzt, deren Schaden aber unter Umständen immens sein kann. Intensivmedizinische Scores können hilfreich dabei, die akute Krankheitssituation und die Prognose dieser PatientInnen einzuschätzen, die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass sie dabei nicht die Rolle des zentralen Bewertungsinstruments einnehmen können, sondern besser unterstützend zum Einsatz kommen sollten.

6. Literaturverzeichnis

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; **65**(2): 87-108.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**(3): 209-49.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**(5): E359-86.
4. Zelviene A, Verschuuren M, Delnord M, Vonk R, Gissler M, Davia S. The European Health Report 2021. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals in the COVID-19 era with a focus on leaving no one behind. Kopenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022.
5. Algrin C, Faguer S, Lemiale V, et al. Outcomes after intensive care unit admission of patients with newly diagnosed lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; **56**(5): 1240-5.
6. Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modeled period analysis. *J Clin Oncol* 2007; **25**(22): 3274-80.
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**(1): 7-33.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; **58**(2): 71-96.
9. Gersten O, Wilmoth J. The cancer transition in Japan since 1951. *Demogr Res* 2002; **7**(2): 271-306.
10. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; **9**(8): 730-56.
11. Kinsey T, Jemal A, Liff J, Ward E, Thun M. Secular trends in mortality from common cancers in the United States by educational attainment, 1993-2001. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**(14): 1003-12.
12. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2008; **9**(10): 982-92.
13. Morgan C, Tillet T, Braybrooke J, Ajithkumar T. Management of uncommon chemotherapy-induced emergencies. *Lancet Oncol* 2011; **12**(8): 806-14.
14. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; **379**(9825): 1508-16.
15. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; **36**(9): 1103-10.
16. Suarez I, Boll B, Shimabukuro-Vornhagen A, Michels G, von Bergwelt-Baildon M, Kochanek M. [Mortality of hematology-oncology patients with neutropenia in intensive care]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016; **111**(2): 84-91.
17. Hill QA, Kelly RJ, Patalappa C, et al. Survival of patients with hematological malignancy admitted to the intensive care unit: prognostic factors and outcome compared to unselected medical intensive care unit admissions, a parallel group study. *Leuk Lymphoma* 2012; **53**(2): 282-8.
18. Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A, Lemiale V. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(2): 173-86.
19. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; **83**(6): 360-70.
20. Gordon AC, Oakervee HE, Kaya B, et al. Incidence and outcome of critical illness amongst hospitalised patients with haematological malignancy: a prospective observational study of ward and intensive care unit based care. *Anaesthesia* 2005; **60**(4): 340-7.

21. Bos MM, Verburg IW, Dumaij I, et al. Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. *Cancer Med* 2015; **4**(7): 966-76.
22. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers: A Population-Based Observational Study. *JAMA Oncol* 2015; **1**(8): 1078-85.
23. 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.
24. Soares M, Caruso P, Silva E, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010; **38**(1): 9-15.
25. Bos MM, de Keizer NF, Meynaar IA, Bakhshi-Raiez F, de Jonge E. Outcomes of cancer patients after unplanned admission to general intensive care units. *Acta Oncol* 2012; **51**(7): 897-905.
26. 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.
27. Schellongowski AB, G.; Kochanek, M.; Kiehl, M. G. Intensivmedizinische Aspekte bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. *Intensivmedup2date* 2016; **12**(3): 267-85.
28. Lloyd-Thomas AR, Wright I, Lister TA, Hinds CJ. Prognosis of patients receiving intensive care for lifethreatening medical complications of haematological malignancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; **296**(6628): 1025-9.
29. Schapira DV, Studnicki J, Bradham DD, Wolff P, Jarrett A. Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. *JAMA* 1993; **269**(6): 783-6.
30. Carlon GC. Admitting cancer patients to the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1988; **4**(1): 183-91.
31. Medicine SoCC. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; **27**(3): 633-8.
32. Garrouste-Orgeas M, Montuclard L, Timsit JF, et al. Predictors of intensive care unit refusal in French intensive care units: a multiple-center study. *Crit Care Med* 2005; **33**(4): 750-5.
33. Mokart D, Pastores SM, Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. *Intensive Care Med* 2014; **40**(10): 1570-2.
34. Azoulay E, Pene F, Darmon M, et al. Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev* 2015; **29**(6): 359-67.
35. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001; **29**(3): 519-25.
36. Peigne V, Rusinova K, Karlin L, et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med* 2009; **35**(3): 512-8.
37. Zuber B, Tran TC, Aegerter P, et al. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med* 2012; **40**(1): 55-62.
38. Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012; **40**(1): 43-9.
39. Darmon M, Azoulay E. Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. *Curr Opin Oncol* 2009; **21**(4): 318-26.
40. Shimabukuro-Vornhagen A, Boll B, Kochanek M, Azoulay E, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin* 2016; **66**(6): 496-517.
41. Lengline E, Chevret S, Moreau AS, et al. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2015; **50**(6): 840-5.
42. Lueck C, Stadler M, Koenecke C, et al. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med* 2018; **44**(9): 1483-92.

43. Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, Leclercq B, Gachot B, Escudier B. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997; **33**(7): 1031-7.
44. Massion PB, Dive AM, Doyen C, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2002; **30**(10): 2260-70.
45. Cornet AD, Issa AI, van de Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ, Strack van Schijndel RJ, Groeneveld AB. Sequential organ failure predicts mortality of patients with a haematological malignancy needing intensive care. *Eur J Haematol* 2005; **74**(6): 511-6.
46. Shrime MG, Ferket BS, Scott DJ, et al. Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients With Cancer: How Long Is Long Enough? *JAMA Oncol* 2016; **2**(1): 76-83.
47. 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.
48. Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; **28**(5): 1322-8.
49. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica* 2011; **96**(2): 231-7.
50. Wohlfarth P, Carlstrom A, Staudinger T, et al. Incidence of intensive care unit admission, outcome and post intensive care survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016; **57**(8): 1831-8.
51. Oeyen SG, Benoit DD, Annemans L, et al. Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study. *Intensive Care Med* 2013; **39**(5): 889-98.
52. 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.
53. Brinkman S, de Jonge E, Abu-Hanna A, Arbous MS, de Lange DW, de Keizer NF. Mortality after hospital discharge in ICU patients. *Crit Care Med* 2013; **41**(5): 1229-36.
54. Maschmeyer G, Bertschat FL, Moesta KT, et al. Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during a 2-year period. *Eur J Cancer* 2003; **39**(6): 783-92.
55. van Sandick JW, van Lanschot JJ, ten Kate FJ, Tijssen JG, Obertop H. Indicators of prognosis after transhiatal esophageal resection without thoracotomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2002; **194**(1): 28-36.
56. Bos MM, Bakhshi-Raiez F, Dekker JW, de Keizer NF, de Jonge E. Outcomes of intensive care unit admissions after elective cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2013; **39**(6): 584-92.
57. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive Care Med* 2014; **40**(10): 1409-28.
58. Bissell L, Khan OA, Mercer SJ, Somers SS, Toh SK. Long term outcomes following emergency intensive care readmission after elective oesophagectomy. *Acta Chir Belg* 2013; **113**(1): 14-8.
59. Caruso P, Ferreira AC, Laurienzo CE, et al. Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; **19**(2): 260-6.
60. Wild C, Weiderpass E, Stewart B. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020.
61. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; **127**(12): 2893-917.
62. Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine. *N Engl J Med* 2012; **366**(25): 2333-8.

63. Rabbat A, Chaoui D, Montani D, et al. Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol* 2005; **129**(3): 350-7.
64. Roze des Ordon AL, Chan K, Mirza I, Townsend DR, Bagshaw SM. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: a case-control study. *BMC Cancer* 2010; **10**: 516.
65. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, Stussi G. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014; **49**(1): 62-5.
66. Estopa R, Torres Marti A, Kastanos N, Rives A, Agusti-Vidal A, Rozman C. Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. *Crit Care Med* 1984; **12**(1): 26-8.
67. Peters SG, Meadows JA, 3rd, Gracey DR. Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. *Chest* 1988; **94**(1): 99-102.
68. Dees A, Lighthart JL, van Putten WL, Planting AS, Stoter G. Mechanical ventilation in cancer patients. Analysis of clinical data and outcome. *Neth J Med* 1990; **37**(5-6): 183-8.
69. Epner DE, White P, Krasnoff M, Khanduja S, Kimball KT, Knaus WA. Outcome of mechanical ventilation for adults with hematologic malignancy. *J Investig Med* 1996; **44**(5): 254-60.
70. Groeger JS, White P, Jr., Nierman DM, et al. Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol* 1999; **17**(3): 991-7.
71. Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc* 1992; **67**(2): 117-22.
72. Crawford SW, Schwartz DA, Petersen FB, Clark JG. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **137**(3): 682-7.
73. Crawford SW, Petersen FB. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(3): 510-4.
74. Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone Marrow Transplant* 1993; **12**(5): 501-7.
75. Soares M, Salluh JI, Spector N, Rocco JR. Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for >24 hrs. *Crit Care Med* 2005; **33**(3): 520-6.
76. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth* 2012; **108**(3): 452-9.
77. Lecuyer L, Chevret S, Guidet B, et al. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2008; **32**(3): 748-54.
78. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2009; **13**(4): R137.
79. Judickas S, Stasiunaitis R, Zucenka A, Zvirblis T, Serpytis M, Sipylaitė J. Outcomes and Risk Factors of Critically Ill Patients with Hematological Malignancy. Prospective Single-Centre Observational Study. *Medicina (Kaunas)* 2021; **57**(12).
80. Escobar K, Rojas P, Ernst D, et al. Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Catolica de Chile Hospital. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; **21**(1): 176-9.
81. Lindgaard SC, Nielsen J, Lindmark A, Sengelov H. Prognosis of Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Recipients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective, Single-Centre Study. *Acta Haematol* 2016; **135**(2): 72-8.
82. Platon L, Amigues L, Ceballos P, et al. A reappraisal of ICU and long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients and reassessment of prognosis

- factors: results of a 5-year cohort study (2009-2013). *Bone Marrow Transplant* 2016; **51**(2): 256-61.
83. Townsend WM, Holroyd A, Pearce R, et al. Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning. *Br J Haematol* 2013; **161**(4): 578-86.
84. Boyaci N, Aygencel G, Turkoglu M, Yegin ZA, Acar K, Sucak GT. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis. *Hematology* 2014; **19**(6): 338-45.
85. Al-Zubaidi N, Shehada E, Alshabani K, ZazaDitYafawi J, Kingah P, Soubani AO. Predictors of outcome in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018; **11**(4): 206-18.
86. Legriél S, Marijon H, Darmon M, et al. Central neurological complications in critically ill patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2010; **36**(2): 232-40.
87. Kopterides P, Liberopoulos P, Ilias I, et al. General prognostic scores in outcome prediction for cancer patients admitted to the intensive care unit. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses* 2011; **20**(1): 56-66.
88. Faucher E, Cour M, Jahandiez V, et al. Short- and long-term outcomes in onco-hematological patients admitted to the intensive care unit with classic factors of poor prognosis. *Oncotarget* 2016; **7**(16): 22427-38.
89. Lopez R, Samtani SR, Montes JM, et al. Survival of Critically Ill Oncologic Patients Requiring Invasive Ventilatory Support: A Prospective Comparative Cohort Study With Nononcologic Patients. *J Glob Oncol* 2019; **5**: 1-8.
90. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; **29**(4): 530-8.
91. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; **43**(3): 304-77.
92. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**(8): 801-10.
93. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014; **40**(4): 463-75.
94. David S, Brunkhorst FM. [Sepsis-3 : What has been confirmed in therapy?]. *Internist (Berl)* 2017; **58**(12): 1264-71.
95. Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care* 2017; **21**(1): 73.
96. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest* 2016; **149**(5): 1117-8.
97. Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest* 2018; **153**(1): 34-8.
98. Carneiro AH, Povia P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; **29**(1): 4-8.
99. Costa RT, Nassar AP, Jr., Caruso P. Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection. *J Crit Care* 2018; **45**: 52-7.
100. Kim M, Ahn S, Kim WY, et al. Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2017; **25**(5): 1557-62.
101. Nathan N, Sculier JP, Ameye L, Paesmans M, Bogdan-Drăgoc G, Meert AP. Sepsis and Septic Shock Definitions in Patients With Cancer Admitted in ICU. *J Intensive Care Med* 2021; **36**(3): 255-61.
102. 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.

103. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(3): 259-72.
104. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief* 2011; **5**(62): 1-8.
105. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; **40**(3): 754-61.
106. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113**(10): 159-66.
107. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth* 2017; **119**(4): 626-36.
108. Wang HE, Szychowski JM, Griffin R, Safford MM, Shapiro NI, Howard G. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open* 2014; **4**(1): e004283.
109. Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M, Staudinger T, Beutel G, Intensive Care in Hematologic-Oncologic P. Intensive care for cancer patients: An interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. *Memo* 2016; **9**: 39-44.
110. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; **8**(5): R291-8.
111. Schouten HC. Neutropenia management. *Ann Oncol* 2006; **17**(Suppl 10): x85-9.
112. Koinis F, Nintos G, Georgoulas V, Kotsakis A. Therapeutic strategies for chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors. *Expert Opin Pharmacother* 2015; **16**(10): 1505-19.
113. Dale DC, McCarter GC, Crawford J, Lyman GH. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; **1**(3): 440-54.
114. Na SJ, Oh DK, Park S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Neutropenic Sepsis: A Multicenter Cohort Study. *Shock (Augusta, Ga)* 2022; **57**(5): 659-65.
115. Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, Poderoso JJ. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer* 2004; **12**(12): 833-9.
116. Souza-Dantas VC, Salluh JI, Soares M. Impact of neutropenia on the outcomes of critically ill patients with cancer: a matched case-control study. *Ann Oncol* 2011; **22**(9): 2094-100.
117. GHSG. FAQ: Was versteht man unter Aplasie? Köln: German Hodgkin Studygroup. <https://www.ghsg.org/faq> (zuletzt abgerufen am 30.05.2022).
118. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2019; **98**(5): 1051-69.
119. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; **52**(4): e56-93.
120. Mokart D, van Craenenbroeck T, Lambert J, et al. Prognosis of acute respiratory distress syndrome in neutropenic cancer patients. *Eur Respir J* 2012; **40**(1): 169-76.
121. Hohenberger P, Buchheidt D. Surgical interventions in patients with hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; **55**(2): 83-91.
122. Wierema J, Konecny P, Links M. Implementation of risk stratified antibiotic therapy for neutropenic fever: what are the risks? *Intern Med J* 2013; **43**(10): 1116-24.
123. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol* 2013; **31**(4): 189-96.

124. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; **120**: 163-79.
125. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; **6**(2): 109-18.
126. Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KK. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; **27**(4): 608-18.
127. Kim D, Lee S, Youk T, Hong S. Incidence and Clinical Outcomes of Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients with Chemotherapy Using Korean Nationwide Health Insurance Database. *Yonsei Med J* 2021; **62**(6): 479-86.
128. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol* 2015; **33**(5): 465-71.
129. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, et al. Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; **29**(30): 3977-83.
130. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; **21**(5): 1487-95.
131. Mokart D, Lambert J, Schnell D, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma* 2013; **54**(8): 1724-9.
132. de Montmollin E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Legrand M, et al. Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. *Shock (Augusta, Ga)* 2013; **39**(3): 250-4.
133. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; **106**(10): 2258-66.
134. Mokart D, Darmon M, Resche-Rigon M, et al. Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2015; **41**(2): 296-303.
135. Bouteloup M, Perinel S, Bourmaud A, et al. Outcomes in adult critically ill cancer patients with and without neutropenia: a systematic review and meta-analysis of the Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hematologie (GRRR-OH). *Oncotarget* 2017; **8**(1): 1860-70.
136. Georges Q, Azoulay E, Mokart D, et al. Influence of neutropenia on mortality of critically ill cancer patients: results of a meta-analysis on individual data. *Crit Care* 2018; **22**(1): 326.
137. Mackintosh D, Way M, Reade MC, Dhanani J. Short- and long-term outcomes of neutropenic cancer patients in intensive care according to requirement for invasive ventilation. *Intern Med J* 2020; **50**(5): 603-11.
138. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008; **36**(1): 100-7.
139. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 2018; **14**(2): 121-37.
140. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, et al. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care* 2014; **18**(1): R3.
141. Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012; **345**(7875): e5368.

142. NCC-C. Neutropenic Sepsis: Prevention and Management of Neutropenic Sepsis in Cancer Patients. London: National Collaborating Centre for Cancer of the National Institute for Health and Care Excellence, 2012.
143. Schnell D, Besset S, Lengline E, et al. Impact of a recent chemotherapy on the duration and intensity of the norepinephrine support during septic shock. *Shock (Augusta, Ga)* 2013; **39**(2): 138-43.
144. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; **32**(4): 260-7.
145. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; **2**(7872): 81-4.
146. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010; **14**(2): 207.
147. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; **9**(8): 591-7.
148. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; **12**(11): 975-7.
149. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 1985; **13**(7): 519-25.
150. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 1996; **276**(10): 802-10.
151. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; **23**(10): 1638-52.
152. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; **22**(7): 707-10.
153. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974; **2**(2): 57-60.
154. Miranda DR, Nap R, de Rijk A, Schaufeli W, Iapichino G, System TWGTIS. Nursing activities score. *Crit Care Med* 2003; **31**(2): 374-82.
155. Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. *Crit Care Med* 1995; **23**(8): 1327-35.
156. Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L, Scholten T. Comparison of acute physiology and chronic health evaluations II and III and simplified acute physiology score II: a prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German interdisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; **28**(1): 26-33.
157. Ledoux D, Canivet JL, Preiser JC, Lefrancq J, Damas P. SAPS 3 admission score: an external validation in a general intensive care population. *Intensive Care Med* 2008; **34**(10): 1873-7.
158. Poole D, Rossi C, Anghileri A, et al. External validation of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 in a cohort of 28,357 patients from 147 Italian intensive care units. *Intensive Care Med* 2009; **35**(11): 1916-24.
159. Dabhi AS, Khedekar SS, Mehalingam V. A Prospective Study of Comparison of APACHE-IV & SAPS-II Scoring Systems and Calculation of Standardised Mortality Rate in Severe Sepsis and Septic Shock Patients. *J Clin Diagn Res* 2014; **8**(10): MC09-13.
160. Parajuli BD, Shrestha GS, Pradhan B, Amatya R. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II and acute physiology and chronic health evaluation IV to predict intensive care unit mortality. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2015; **19**(2): 87-91.

161. Zimmerman JE, Kramer AA. A history of outcome prediction in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2014; **20**(5): 550-6.
162. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; **13**(10): 818-29.
163. Wagner DP, Draper EA, Abizanda Campos R, et al. Initial international use of APACHE. An acute severity of disease measure. *Med Decis Making* 1984; **4**(3): 297-313.
164. Knaus WA. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg* 2002; **137**(1): 37-41.
165. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993; **270**(24): 2957-63.
166. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; **100**(6): 1619-36.
167. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; **26**(11): 1793-800.
168. Lorente JA, Vallejo A, Galeiras R, et al. Organ dysfunction as estimated by the sequential organ failure assessment score is related to outcome in critically ill burn patients. *Shock (Augusta, Ga)* 2009; **31**(2): 125-31.
169. Ceriani R, Mazzone M, Bortone F, et al. Application of the sequential organ failure assessment score to cardiac surgical patients. *Chest* 2003; **123**(4): 1229-39.
170. Hantke M, Holzer K, Thöne S, Schmandra T, Hanisch E. Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder Beziehungen zu MOD- und APACHE-II-Score. *Chirurg* 2000; **71**(10): 1270-6.
171. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* 2001; **286**(14): 1754-8.
172. den Boer S, de Keizer NF, de Jonge E. Performance of prognostic models in critically ill cancer patients - a review. *Crit Care* 2005; **9**(4): R458-63.
173. Schellongowski P, Benesch M, Lang T, et al. Comparison of three severity scores for critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 2004; **30**(3): 430-6.
174. Soares M, Fontes F, Dantas J, et al. Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring admission to the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2004; **8**(4): R194-203.
175. Lamia B, Hellot MF, Girault C, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med* 2006; **32**(10): 1560-8.
176. Groeger JS, Lemeshow S, Price K, et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* 1998; **16**(2): 761-70.
177. Ho KM, Lee KY, Williams T, Finn J, Knuiman M, Webb SA. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality. *Anaesthesia* 2007; **62**(5): 466-73.
178. Denardo SJ, Oye RK, Bellamy PE. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med* 1989; **17**(1): 4-6.
179. Paz HL, Crilley P, Weinar M, Brodsky I. Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. *Chest* 1993; **104**(2): 527-31.
180. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996; **125**(8): 625-33.
181. Patel PA, Grant BJ. Application of mortality prediction systems to individual intensive care units. *Intensive Care Med* 1999; **25**(9): 977-82.
182. Katsaragakis S, Papadimitropoulos K, Antonakis P, Strergiopoulos S, Konstadoulakis MM, Androulakis G. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

- (APACHE II) and Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) scoring systems in a single Greek intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; **28**(2): 426-32.
183. Timsit JF, Fosse JP, Troche G, et al. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; **30**(9): 2003-13.
184. Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care* 2012; **27**(3): 301-7.
185. Namendys-Silva SA, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gomez A. Application of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score to patients with cancer admitted to the intensive care unit. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; **26**(5): 341-6.
186. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Critical Care Medicine* 2003; **31**(1): 104-12.
187. Cardenas-Turanzas M, Ensor J, Wakefield C, et al. Cross-validation of a Sequential Organ Failure Assessment score-based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 2012; **27**(6): 673-80.
188. Guiguet M, Blot F, Escudier B, Antoun S, Leclercq B, Nitenberg G. Severity-of-illness scores for neutropenic cancer patients in an intensive care unit: Which is the best predictor? Do multiple assessment times improve the predictive value? *Crit Care Med* 1998; **26**(3): 488-93.
189. Thiery G, Azoulay E, Darmon M, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005; **23**(19): 4406-13.
190. Berghmans T, Sculier JP. Is there any usefulness for a specific scoring system in assessing the prognosis of cancer patients admitted to the intensive care unit? *Intensive Care Med* 2004; **30**(9): 1849; author reply 50.
191. Soares M, Bozza FA, Azevedo LC, et al. Effects of Organizational Characteristics on Outcomes and Resource Use in Patients With Cancer Admitted to Intensive Care Units. *J Clin Oncol* 2016; **34**(27): 3315-24.
192. Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M, Boll B. [Sepsis: new findings and developments. Update 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; **141**(20): 1455-8.
193. Soares M, Azoulay E. Critical care management of lung cancer patients to prolong life without prolonging dying. *Intensive Care Med* 2009; **35**(12): 2012-4.
194. Torres VB, Azevedo LC, Silva UV, et al. Sepsis-Associated Outcomes in Critically Ill Patients with Malignancies. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(8): 1185-92.
195. Mokart D, Azoulay E, Schnell D, et al. Acute respiratory failure in neutropenic patients is associated with a high post-ICU mortality. *Minerva Anesthesiol* 2013; **79**(10): 1156-63.
196. Geerse DA, Span LF, Pinto-Sietsma SJ, van Mook WN. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur J Intern Med* 2011; **22**(1): 57-61.
197. 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.
198. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 2000; **26**(12): 1817-23.
199. Vandijck DM, Depuydt PO, Offner FC, et al. Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive Care Med* 2010; **36**(10): 1744-50.
200. Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; **28**(8): 2786-92.

201. Yeo CD, Kim JW, Kim SC, et al. Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 2012; **27**(6): 739 e1-6.
202. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 2002; **28**(9): 1294-300.
203. Wallace S, Ewer MS, Price KJ, Feeley TW. Outcome and cost implications of cardiopulmonary resuscitation in the medical intensive care unit of a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2002; **10**(5): 425-9.
204. Kruse JM, Jennings T, Rademacher S, et al. Neutropenic Sepsis in the ICU: Outcome Predictors in a Two-Phase Model and Microbiology Findings. *Crit Care Res Pract* 2016; **2016**: 8137850.
205. Demandt AMP, Geerse DA, Janssen BJP, Winkens B, Schouten HC, van Mook W. The prognostic value of a trend in modified SOFA score for patients with hematological malignancies in the intensive care unit. *Eur J Haematol* 2017; **99**(4): 315-22.
206. Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, Litzow MR, Peters SG. Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med* 2003; **31**(6): 1715-21.
207. Schellongowski P. [Cancer patients in the intensive care unit. Goals of therapy, ethics, and palliation]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013; **108**(3): 203-8.
208. 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.
209. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest* 2014; **146**(5): 1205-13.
210. Hourmant Y, Kouatchet A, Lopez R, et al. Impact of early ICU admission for critically ill cancer patients: Post-hoc analysis of a prospective multicenter multinational dataset. *J Crit Care* 2021; **62**: 6-11.
211. Hourmant Y, Mailloux A, Valade S, Lemiale V, Azoulay E, Darmon M. Impact of early ICU admission on outcome of critically ill and critically ill cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2021; **61**: 82-8.
212. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2014; **40**(8): 1106-14.
213. Wang T, Zhang L, Luo K, et al. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine* 2016; **16**(1): 129.
214. Amado-Rodriguez L, Bernal T, Lopez-Alonso I, Blazquez-Prieto J, Garcia-Prieto E, Albaiceta GM. Impact of Initial Ventilatory Strategy in Hematological Patients With Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2016; **44**(7): 1406-13.
215. Azevedo LC, Caruso P, Silva UV, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest* 2014; **146**(2): 257-66.
216. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 2004; **126**(4): 1299-306.
217. Benoit DD, Depuydt PO, Peleman RA, et al. Documented and clinically suspected bacterial infection precipitating intensive care unit admission in patients with hematological malignancies: impact on outcome. *Intensive Care Med* 2005; **31**(7): 934-42.
218. Vandijck DM, Depuydt PO, Offner FC, et al. Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive Care Med* 2010; **36**(10): 1744-50.
219. Jonsson B, Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N. The cost and burden of cancer in the European Union 1995-2014. *Eur J Cancer* 2016; **66**: 162-70.

220. Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology guidance statement: the cost of cancer care. *J Clin Oncol* 2009; **27**(23): 3868-74.
221. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: Justum Pretium--the just price. *J Clin Oncol* 2013; **31**(28): 3600-4.
222. Zafar SY, Abernethy AP. Financial toxicity, Part I: a new name for a growing problem. *Oncology (Williston Park)* 2013; **27**(2): 80-1, 149.
223. Shih YC, Smieliauskas F, Geynisman DM, Kelly RJ, Smith TJ. Trends in the Cost and Use of Targeted Cancer Therapies for the Privately Insured Nonelderly: 2001 to 2011. *J Clin Oncol* 2015; **33**(19): 2190-6.
224. Kongsgaard UE, Meidell NK. Mechanical ventilation in critically ill cancer patients: outcome and utilisation of resources. *Support Care Cancer* 1999; **7**(2): 95-9.
225. Merz TM, Schar P, Buhlmann M, Takala J, Rothen HU. Resource use and outcome in critically ill patients with hematological malignancy: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2008; **12**(3): R75.
226. Cheung MC, Earle CC, Rangrej J, et al. Impact of aggressive management and palliative care on cancer costs in the final month of life. *Cancer* 2015; **121**(18): 3307-15.
227. Halpern NA, Pastores SM, Greenstein RJ. Critical care medicine in the United States 1985-2000: an analysis of bed numbers, use, and costs. *Crit Care Med* 2004; **32**(6): 1254-9.
228. Dulisse B, Li X, Gayle JA, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ* 2013; **16**(6): 720-35.
229. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer* 2020; **1**(6): 565-7.
230. Fröhling S, Arndt V. Thema Onkologie: Inwiefern sich die Einschränkungen in der onkologischen Versorgung im Frühjahr 2020 auswirken, wird sich erst in einigen Jahren erfassen lassen. *Deutsches Ärzteblatt : Ausgabe A, Praxis-Ausgabe : niedergelassene Ärzte* 2020; **117**(46): 2234.
231. Deppe AC, Kolibay F, Burst V, et al. [Prioritization of intensive medical treatment places - Concept proposal]. *Chirurg* 2021; **92**(9): 822-9.
232. Cacace M. Krankenhausstrukturen und Steuerung der Kapazitäten in der Corona-Pandemie. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung, 2021.
233. O'Reilly Nugent A, Kelly PT, Stanton J, Swanney MP, Graham B, Beckert L. Measurement of oxygen concentration delivered via nasal cannulae by tracheal sampling. *Respirology* 2014; **19**(4): 538-43.
234. Boemke W, Francis RC. Anästhesiologische Beurteilung des Patienten: Blutgasanalyse und Säure-Basen-Haushalt. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, eds. *Die Anästhesiologie*. 4. ed. Berlin: Springer-Verlag; 2019: 157-76.
235. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice* 2012; **120**(4): c179-84.
236. Bastos PG, Sun X, Wagner DP, Wu AW, Knaus WA. Glasgow Coma Scale score in the evaluation of outcome in the intensive care unit: findings from the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III study. *Crit Care Med* 1993; **21**(10): 1459-65.
237. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol* 2010; **5**(9): 1315-6.
238. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7. ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2019.
239. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V. *Einführung in die Medizinische Statistik*. 2. ed. Berlin: Springer-Verlag; 2007.
240. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Is a specific oncological scoring system better at predicting the prognosis of cancer patients admitted for an acute medical complication in an intensive care unit than general gravity scores? *Support Care Cancer* 2004; **12**(4): 234-9.
241. Soares M, Silva UV, Teles JM, et al. Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: results from a prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2010; **36**(7): 1188-95.

242. Namendys-Silva SA, Gonzalez-Herrera MO, Garcia-Guillen FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gomez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2013; **92**(5): 699-705.
243. Pene F, Aubron C, Azoulay E, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006; **24**(4): 643-9.
244. Kochanek M, Kochanek J, Boll B, et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (vv-ECMO) for severe respiratory failure in adult cancer patients: a retrospective multicenter analysis. *Intensive Care Med* 2022; **48**(3): 332-42.
245. Bundesärztekammer WB. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2021.
246. Chaoui D, Legrand O, Roche N, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia* 2004; **18**(4): 670-5.
247. Curtis JR, Engelberg RA, Bensink ME, Ramsey SD. End-of-life care in the intensive care unit: can we simultaneously increase quality and reduce costs? *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(7): 587-92.
248. Khandelwal N, Curtis JR. Economic implications of end-of-life care in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2014; **20**(6): 656-61.
249. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007; **35**(3): 808-14.
250. Fu S, Hong DS, Naing A, et al. Outcome analyses after the first admission to an intensive care unit in patients with advanced cancer referred to a phase I clinical trials program. *J Clin Oncol* 2011; **29**(26): 3547-52.
251. Kompanje EJ, Piers RD, Benoit DD. Causes and consequences of disproportionate care in intensive care medicine. *Curr Opin Crit Care* 2013; **19**(6): 630-5.
252. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; **30**(8): 880-7.
253. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**(8): 733-42.
254. Dionne-Odom JN, Azuero A, Lyons KD, et al. Benefits of Early Versus Delayed Palliative Care to Informal Family Caregivers of Patients With Advanced Cancer: Outcomes From the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015; **33**(13): 1446-52.
255. Hui D, Kim SH, Roquemoire J, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Impact of timing and setting of palliative care referral on quality of end-of-life care in cancer patients. *Cancer* 2014; **120**(11): 1743-9.
256. Higginson IJ, Sen-Gupta GJ. Place of care in advanced cancer: a qualitative systematic literature review of patient preferences. *J Palliat Med* 2000; **3**(3): 287-300.
257. Howell DA, Wang HI, Smith AG, Howard MR, Patmore RD, Roman E. Place of death in haematological malignancy: variations by disease sub-type and time from diagnosis to death. *BMC Palliat Care* 2013; **12**(1): 42.
258. El-Jawahri AR, Abel GA, Steensma DP, et al. Health care utilization and end-of-life care for older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2015; **121**(16): 2840-8.
259. Miller SJ, Desai N, Pattison N, et al. Quality of transition to end-of-life care for cancer patients in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2015; **5**(1): 59.
260. Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA Cancer J Clin* 2013; **63**(5): 349-63.
261. Wright AA, Zhang B, Ray A, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 2008; **300**(14): 1665-73.
262. Keating NL, Landrum MB, Rogers SO, Jr., et al. Physician factors associated with discussions about end-of-life care. *Cancer* 2010; **116**(4): 998-1006.

263. Scheunemann LP, Cunningham TV, Arnold RM, Buddadhumaruk P, White DB. How clinicians discuss critically ill patients' preferences and values with surrogates: an empirical analysis. *Crit Care Med* 2015; **43**(4): 757-64.
264. Narang AK, Wright AA, Nicholas LH. Trends in Advance Care Planning in Patients With Cancer: Results From a National Longitudinal Survey. *JAMA Oncol* 2015; **1**(5): 601-8.
265. Helft PR. Necessary collusion: prognostic communication with advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; **23**(13): 3146-50.
266. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; **367**(17): 1616-25.
267. Azoulay E, Chaize M, Kentish-Barnes N. Involvement of ICU families in decisions: fine-tuning the partnership. *Ann Intensive Care* 2014; **4**: 37.
268. Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**(21): 3490-6.
269. Mack JW, Weeks JC, Wright AA, Block SD, Prigerson HG. End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences. *J Clin Oncol* 2010; **28**(7): 1203-8.
270. Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ* 2014; **348**: g1219.
271. Schenker Y, Tiver GA, Hong SY, White DB. Association between physicians' beliefs and the option of comfort care for critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; **38**(10): 1607-15.
272. Hart JL, Harhay MO, Gabler NB, Ratcliffe SJ, Quill CM, Halpern SD. Variability Among US Intensive Care Units in Managing the Care of Patients Admitted With Preexisting Limits on Life-Sustaining Therapies. *JAMA Intern Med* 2015; **175**(6): 1019-26.
273. Voigt LP, Rajendram P, Shuman AG, et al. Characteristics and Outcomes of Ethics Consultations in an Oncologic Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2015; **30**(7): 436-42.
274. Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med* 2013; **39**(2): 292-301.
275. van Vliet M, van den Boogaard M, Donnelly JP, Evers AW, Blijlevens NM, Pickkers P. Long-term health related quality of life following intensive care during treatment for haematological malignancies. *PLoS One* 2014; **9**(1): e87779.
276. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; **288**(22): 2859-67.
277. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(5): 369-79.
278. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; **369**(14): 1306-16.
279. Sharma G, Freeman J, Zhang D, Goodwin JS. Trends in end-of-life ICU use among older adults with advanced lung cancer. *Chest* 2008; **133**(1): 72-8.
280. Kross EK. The importance of caregiver outcomes after critical illness. *Crit Care Med* 2015; **43**(5): 1149-50.
281. Azoulay E, Pochard F, Kentish-Barnes N, et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**(9): 987-94.
282. Kross EK, Engelberg RA, Gries CJ, Nielsen EL, Zatzick D, Curtis JR. ICU care associated with symptoms of depression and posttraumatic stress disorder among family members of patients who die in the ICU. *Chest* 2011; **139**(4): 795-801.
283. Haines KJ, Denehy L, Skinner EH, Warrillow S, Berney S. Psychosocial outcomes in informal caregivers of the critically ill: a systematic review. *Crit Care Med* 2015; **43**(5): 1112-20.

284. van Mol MM, Kompanje EJ, Benoit DD, Bakker J, Nijkamp MD. The Prevalence of Compassion Fatigue and Burnout among Healthcare Professionals in Intensive Care Units: A Systematic Review. *PLoS One* 2015; **10**(8): e0136955.
285. Ferrand E, Lemaire F, Regnier B, et al. Discrepancies between perceptions by physicians and nursing staff of intensive care unit end-of-life decisions. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(10): 1310-5.
286. Ferrand E, Jabre P, Vincent-Genod C, et al. Circumstances of death in hospitalized patients and nurses' perceptions: French multicenter Mort-a-l'Hopital survey. *Arch Intern Med* 2008; **168**(8): 867-75.
287. Piers RD, Azoulay E, Ricou B, et al. Inappropriate care in European ICUs: confronting views from nurses and junior and senior physicians. *Chest* 2014; **146**(2): 267-75.
288. Quenot JP, Rigaud JP, Prin S, et al. Suffering among carers working in critical care can be reduced by an intensive communication strategy on end-of-life practices. *Intensive Care Med* 2012; **38**(1): 55-61.

7. Anhang

Tabelle 27: Kreuztabelle - Dialyse und Mortalität

Kreuztabelle: Dialyse_Mortalität

			Tod		Gesamt
			Überlebende	Verstorbene	
Dialyse	nein	Anzahl	79	28	107
		%	73,8%	26,2%	100,0%
	ja	Anzahl	13	26	39
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	92	54	146
		%	63,0%	37,0%	100,0%

Tabelle 28: Kreuztabelle - Invasive Beatmung und Mortalität

Invasive Beatmung_Mortalität

			Tod		Gesamt
			Überlebende	Verstorbene	
Invasive Beatmung	nein	Anzahl	65	4	69
		%	94,2%	5,8%	100,0%
	ja	Anzahl	27	50	77
		%	35,1%	64,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	92	54	146
		%	63,0%	37,0%	100,0%

Tabelle 29: Kreuztabelle - Nicht-invasive Beatmung und Mortalität

Nicht-invasive Beatmung_Mortalität

			Tod		Gesamt
			Überlebende	Verstorbene	
Nicht-invasive Beatmung	nein	Anzahl	72	44	116
		%	62,1%	37,9%	100,0%
	ja	Anzahl	20	10	30
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	92	54	146
		%	63,0%	37,0%	100,0%

Tabelle 30: Kreuztabelle - Katecholamintherapie und Mortalität

Katecholamintherapie_Mortalität

			Tod		Gesamt
			Überlebende	Verstorbene	
Katecholamintherapie	nein	Anzahl	59	4	63
		%	93,7%	6,3%	100,0%
	ja	Anzahl	33	50	83
		%	39,8%	60,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	92	54	146
		%	63,0%	37,0%	100,0%

Tabelle 31: Kreuztabelle - Therapielinie und Mortalität

Therapielinie_Mortalität

		Tod		Gesamt	
		Überlebende	Verstorbene		
Therapielinie	Erstdiagnose	Anzahl	54	23	77
		%	70,1%	29,9%	100,0%
	Progress	Anzahl	14	16	30
		%	46,7%	53,3%	100,0%
	1. Rezidiv	Anzahl	19	9	28
		%	67,9%	32,1%	100,0%
	2. Rezidiv	Anzahl	3	4	7
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	3. Rezidiv	Anzahl	2	2	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	92	54	146
		%	63,0%	37,0%	100,0%

Tabelle 32: Vorerkrankungen und Mortalität

	Total (n=146)	Überlebende (n=92)	Verstorbene (n=54)	p-Wert
Myokardinfarkt	10 (6,8)	8 (80)	2 (20)	0,33
Herzinsuffizienz	19 (13)	10 (52,6)	9 (47,4)	0,32
TAA	46 (31,5)	23 (50)	23 (50)	0,027
Diabetes Mellitus				
- ohne Komplikation	13 (8,9)	10 (76,9)	3 (23,1)	0,37
- mit Komplikation	1 (0,7)	1 (100)	0 (0)	1,0
mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz	27 (18,5)	12 (44,4)	15 (55,6)	0,027
Chronische Lungenerkrankung	11 (7,5)	7 (63,6)	4 (36,4)	1,0
Chronische Lebererkrankung				
- leicht	16 (11,0)	8 (50)	8 (50)	0,25
- schwer	6 (4,2)	4 (66,7)	2 (33,3)	1,0
Chronische Infektionserkrankung				
- Hepatitis B	6 (4,2)	4 (66,7)	2 (33,3)	1,0
- Hepatitis C	2 (1,4)	2 (100)	0 (0)	0,53
- AIDS	3 (2,1)	3 (100)	0 (0)	0,30

in absoluten Zahlen (Prozent), Total: Prozentangaben bezogen auf Gesamtpopulation;
Überlebende/Verstorbene: Prozentangaben bezogen auf Erkrankung; TAA, Tachyarrhythmia absoluta

Tabelle 33: ROC-Koordinaten - APACHE II, SAPS II und SOFA an Tag 1

Koordinaten der Kurve			Koordinaten der Kurve			Koordinaten der Kurve		
Variable(n) für Testergebnis: APACHE II Score			Variable(n) für Testergebnis: SAPS II Score			Variable(n) für Testergebnis: SOFA Score		
Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität	Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität	Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität
11,000	1,000	1,000	28,00	1,000	1,000	1,00	1,000	1,000
12,500	1,000	,989	29,50	1,000	,989	2,50	1,000	,989
13,500	1,000	,978	30,50	1,000	,978	3,50	1,000	,957
15,000	1,000	,946	32,50	1,000	,967	4,50	1,000	,870
16,500	1,000	,902	34,50	1,000	,957	5,50	,981	,804
17,500	,981	,859	35,50	1,000	,946	6,50	,981	,652
18,500	,981	,826	36,50	1,000	,935	7,50	,852	,543
19,500	,981	,772	37,50	,981	,891	8,50	,704	,391
20,500	,889	,717	38,50	,981	,859	9,50	,574	,293
21,500	,852	,652	39,50	,981	,848	10,50	,500	,163
22,500	,796	,565	41,00	,944	,783	11,50	,315	,109
23,500	,741	,478	42,50	,926	,717	12,50	,241	,098
24,500	,667	,391	43,50	,926	,674	13,50	,185	,054
25,500	,593	,337	44,50	,907	,674	14,50	,167	,043
26,500	,556	,261	45,50	,870	,652	15,50	,074	,033
27,500	,444	,261	46,50	,852	,630	16,50	,056	,022
28,500	,407	,207	47,50	,852	,620	17,50	,019	,011
29,500	,352	,174	48,50	,833	,576	18,50	,019	,000
30,500	,333	,141	49,50	,815	,543	20,00	,000	,000
31,500	,296	,130	50,50	,759	,478			
32,500	,241	,120	51,50	,722	,446			
33,500	,185	,065	52,50	,667	,424			
34,500	,148	,054	53,50	,630	,402			
35,500	,130	,054	54,50	,630	,337			
37,000	,093	,043	55,50	,611	,293			
38,500	,074	,033	56,50	,574	,283			
39,500	,074	,022	57,50	,574	,261			
41,000	,056	,011	58,50	,574	,228			
44,000	,037	,011	59,50	,537	,207			
47,000	,019	,000	60,50	,500	,207			
49,000	,000	,000	61,50	,481	,185			
			62,50	,444	,152			
			63,50	,426	,141			
			65,00	,407	,130			
			66,50	,407	,120			
			67,50	,370	,098			
			68,50	,352	,087			
			69,50	,333	,087			
			70,50	,278	,087			
			72,50	,241	,076			
			74,50	,241	,065			
			75,50	,204	,054			
			76,50	,185	,054			
			77,50	,167	,043			
			78,50	,148	,033			
			80,50	,111	,033			
			82,50	,111	,022			
			83,50	,093	,022			
			85,00	,093	,011			
			87,00	,074	,000			
			89,50	,056	,000			
			95,50	,037	,000			
			103,50	,019	,000			
			108,00	,000	,000			

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: APACHE II Score liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: SAPS II Score liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: SOFA Score liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Tabelle 34: ROC-Koordinaten - Regressionsmodell

Koordinaten der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit

Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität	Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität	Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität
,0000000	1,000	1,000	,0702943	,959	,459	,6700173	,653	,059
,0018404	1,000	,988	,0734754	,959	,447	,6740978	,633	,059
,0020518	1,000	,976	,0841470	,959	,435	,6840606	,612	,059
,0034275	1,000	,965	,0959366	,959	,424	,6983657	,592	,059
,0046586	1,000	,953	,0996132	,959	,412	,7031946	,571	,059
,0049038	1,000	,941	,1106270	,959	,400	,7055658	,571	,047
,0056453	1,000	,929	,1233759	,959	,388	,7087398	,551	,047
,0067393	1,000	,918	,1299431	,939	,388	,7348653	,531	,047
,0073570	1,000	,906	,1358116	,918	,388	,7612583	,510	,047
,0074662	1,000	,894	,1410959	,918	,376	,7698914	,490	,047
,0076855	1,000	,882	,1430953	,918	,365	,7846976	,469	,047
,0078587	1,000	,871	,1453904	,918	,353	,7955044	,449	,047
,0081620	1,000	,859	,1477010	,918	,341	,8003783	,449	,035
,0084512	1,000	,847	,1490340	,918	,329	,8034160	,429	,035
,0085883	1,000	,835	,1505417	,918	,318	,8077722	,408	,035
,0088601	1,000	,824	,1561964	,898	,318	,8177562	,388	,035
,0091737	1,000	,812	,1644406	,898	,306	,8265564	,367	,035
,0096453	1,000	,800	,1784379	,898	,294	,8331831	,347	,035
,0102747	1,000	,788	,2088224	,898	,282	,8390426	,327	,035
,0110913	1,000	,776	,2334664	,898	,271	,8469294	,306	,035
,0122550	1,000	,765	,2435715	,898	,259	,8563707	,306	,024
,0133947	1,000	,753	,2532855	,898	,247	,8598258	,286	,024
,0140192	1,000	,741	,2626694	,898	,235	,8689797	,286	,012
,0144234	1,000	,729	,2770582	,898	,224	,8888919	,265	,012
,0148225	1,000	,718	,2983855	,898	,212	,9067407	,265	,000
,0154442	1,000	,706	,3218337	,898	,200	,9144023	,245	,000
,0165947	1,000	,694	,3413298	,878	,200	,9185776	,224	,000
,0177237	1,000	,682	,3514841	,857	,200	,9236760	,204	,000
,0206695	1,000	,671	,3655631	,857	,188	,9268532	,184	,000
,0231896	1,000	,659	,3909405	,857	,176	,9294403	,163	,000
,0280630	1,000	,647	,4203327	,857	,165	,9329160	,143	,000
,0339415	1,000	,635	,4361241	,857	,153	,9367693	,122	,000
,0350079	1,000	,624	,4434811	,857	,141	,9404017	,102	,000
,0361929	1,000	,612	,4509413	,837	,141	,9468625	,082	,000
,0380510	1,000	,600	,4646766	,837	,129	,9553991	,061	,000
,0405428	1,000	,588	,4897660	,837	,118	,9629593	,041	,000
,0431880	1,000	,576	,5097274	,837	,106	,9780646	,020	,000
,0441551	1,000	,565	,5294601	,837	,094	1,0000000	,000	,000
,0446678	1,000	,553	,5537189	,816	,094			
,0468214	1,000	,541	,5763817	,816	,082			
,0502574	1,000	,529	,5881270	,796	,082			
,0530797	1,000	,518	,5926825	,776	,082			
,0555617	1,000	,506	,6106012	,755	,082			
,0572718	1,000	,494	,6272411	,735	,082			
,0598558	,980	,494	,6407370	,714	,082			
,0631273	,980	,482	,6580482	,714	,071			
,0648525	,959	,482	,6637277	,694	,071			
,0664026	,959	,471	,6651344	,673	,071			

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.
a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Tabelle 35: Kreuztabelle - SOFA Cut-Off 7 Punkte und Mortalität

SOFA Cut-Off 7 Punkte * Tod auf ICU – Kreuztabelle

Anzahl

		Tod auf ICU		Gesamt
		Überlebende	Verstorbene	
SOFA ≥7 Punkte	nein	32	1	33
	ja	60	53	113
Gesamt		92	54	146

Tabelle 36: Kreuztabelle - SOFA Cut-Off 11 Punkte und Mortalität

SOFA Cut-Off 11 Punkte * Tod auf ICU - Kreuztabelle

Anzahl

		Tod auf ICU		Gesamt
		Überlebende	Verstorbene	
SOFA \geq 11 Punkte	nein	77	27	104
	ja	15	27	42
Gesamt		92	54	146

Tabelle 37: Kreuztabelle - SOFA Cut-Off 15 Punkte und Mortalität

SOFA Cut-Off 15 Punkte * Tod auf ICU - Kreuztabelle

Anzahl

		Tod auf ICU		Gesamt
		Überlebende	Verstorbene	
SOFA \geq 15 Punkte	nein	88	45	133
	ja	4	9	13
Gesamt		92	54	146

Tabelle 38: Logistische Regression - Block1: Methode Rückwärts schrittweise (LR)

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	85,532	17	<,001
	Block	85,532	17	<,001
	Modell	85,532	17	<,001
Schritt 2 ^a	Schritt	,000	1	,995
	Block	85,532	16	<,001
	Modell	85,532	16	<,001
Schritt 3 ^a	Schritt	-,069	1	,793
	Block	85,463	15	<,001
	Modell	85,463	15	<,001
Schritt 4 ^a	Schritt	-1,493	3	,684
	Block	83,970	12	<,001
	Modell	83,970	14	<,001
Schritt 5 ^a	Schritt	-,042	1	,837
	Block	83,927	11	<,001
	Modell	83,927	11	<,001
Schritt 6 ^a	Schritt	-,054	1	,816
	Block	83,873	10	<,001
	Modell	83,873	10	<,001
Schritt 7 ^a	Schritt	-,162	1	,687
	Block	83,711	9	<,001
	Modell	83,711	9	<,001
Schritt 8 ^a	Schritt	-,506	1	,477
	Block	83,206	8	<,001
	Modell	83,206	8	<,001
Schritt 9 ^a	Schritt	-,432	1	,511
	Block	82,774	7	<,001
	Modell	82,774	7	<,001
Schritt 10 ^a	Schritt	-1,137	1	,286
	Block	81,637	6	<,001
	Modell	81,637	6	<,001

a. Ein negativer Wert für Chi-Quadrat zeigt an, daß das Chi-Quadrat der vorherigen Stufen abgenommen hat.

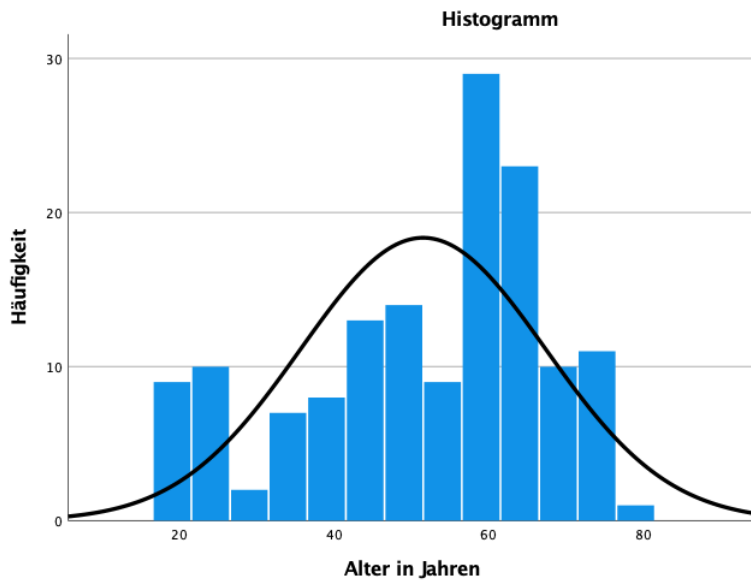


Abbildung 11: Histogramm - Alter

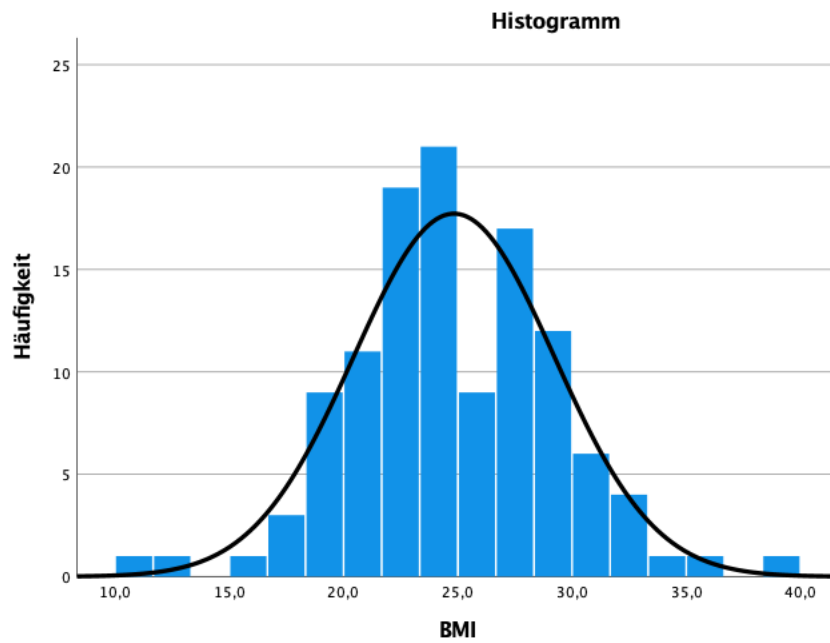


Abbildung 12: Histogramm - Body-Mass-Index (BMI)

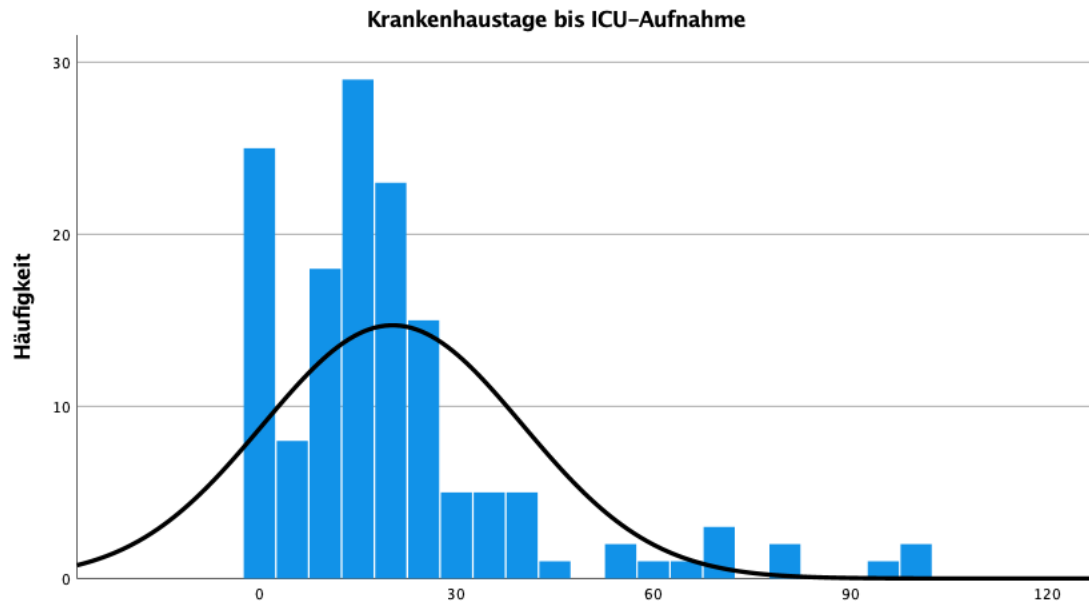


Abbildung 13: Histogramm - Krankenhaustage bis Intensivstationsaufnahme

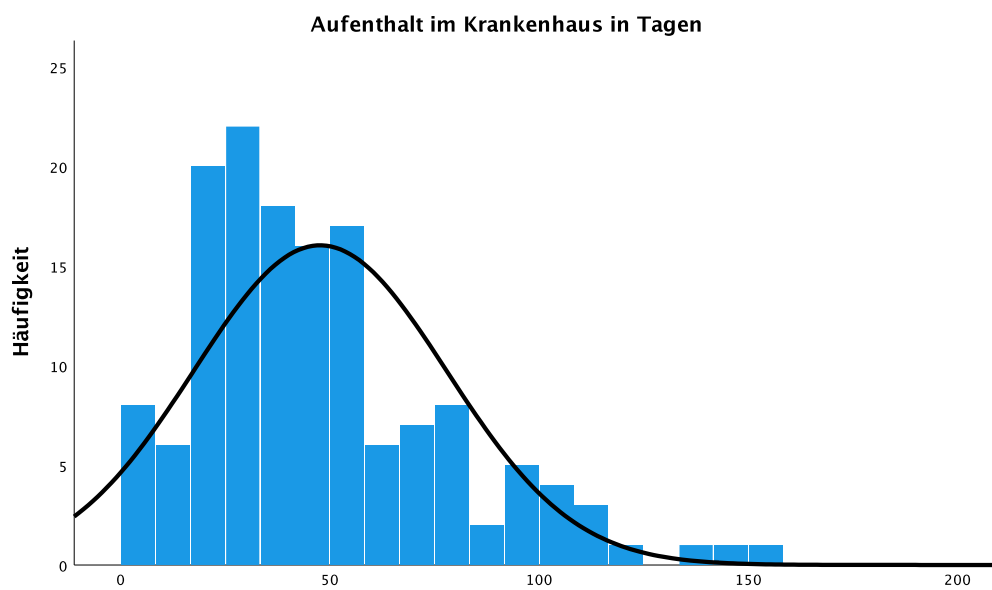


Abbildung 14: Histogramm - Krankenhausaufenthaltsdauer

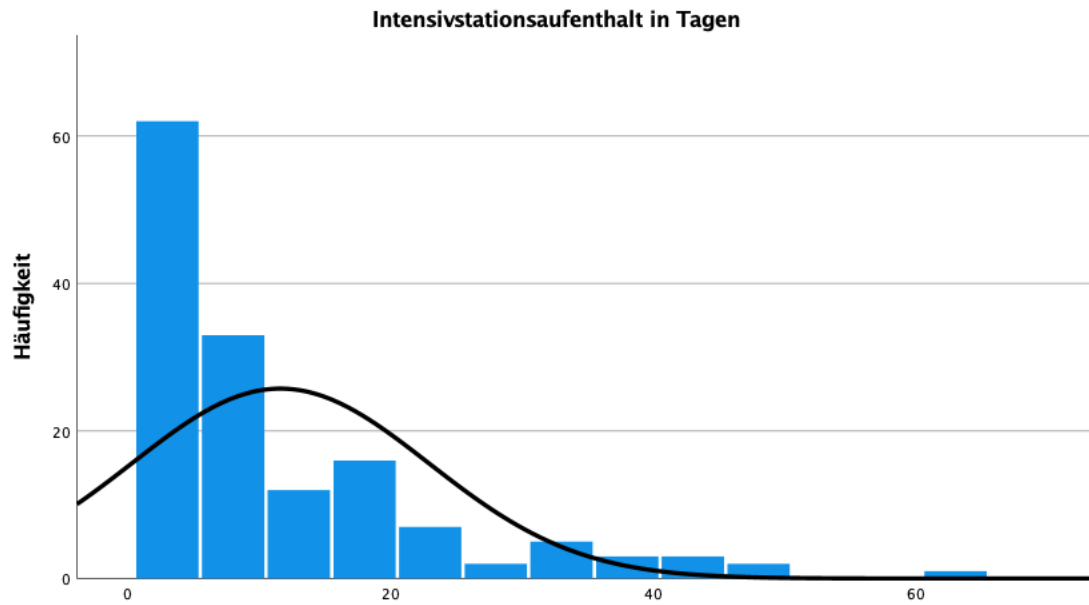


Abbildung 15: Histogramm - ICU-Aufenthaltsdauer

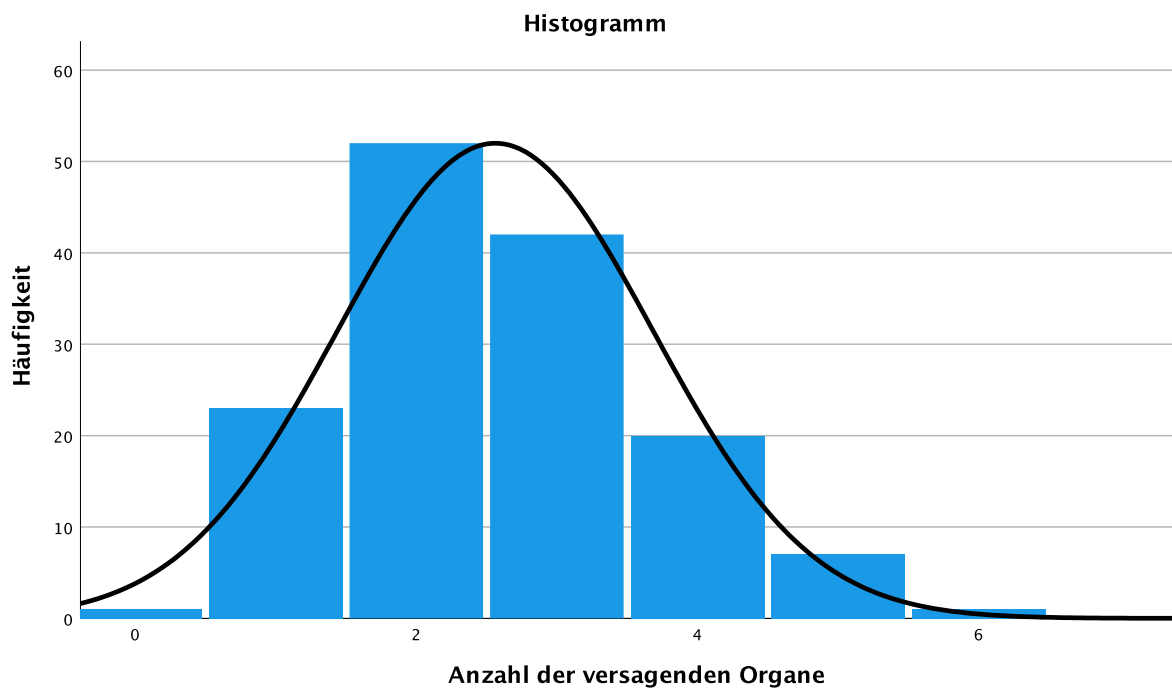


Abbildung 16: Histogramm - Anzahl an Organversagen

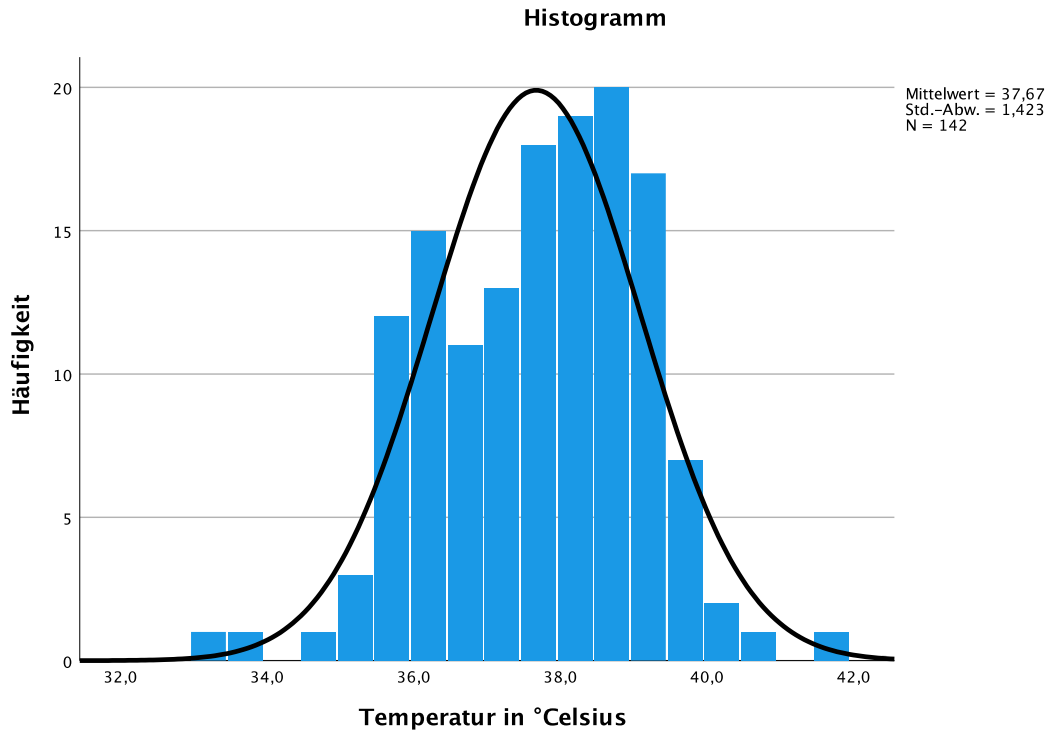


Abbildung 17: Histogramm - Temperatur an Tag 1

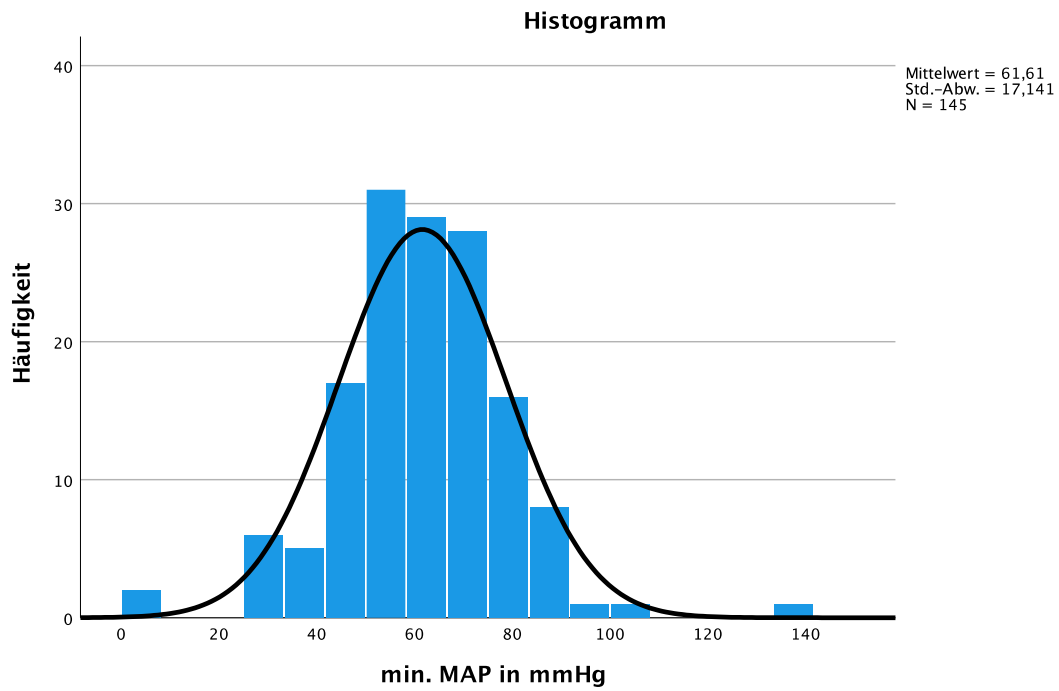


Abbildung 18: Histogramm - minimaler MAP an Tag 1

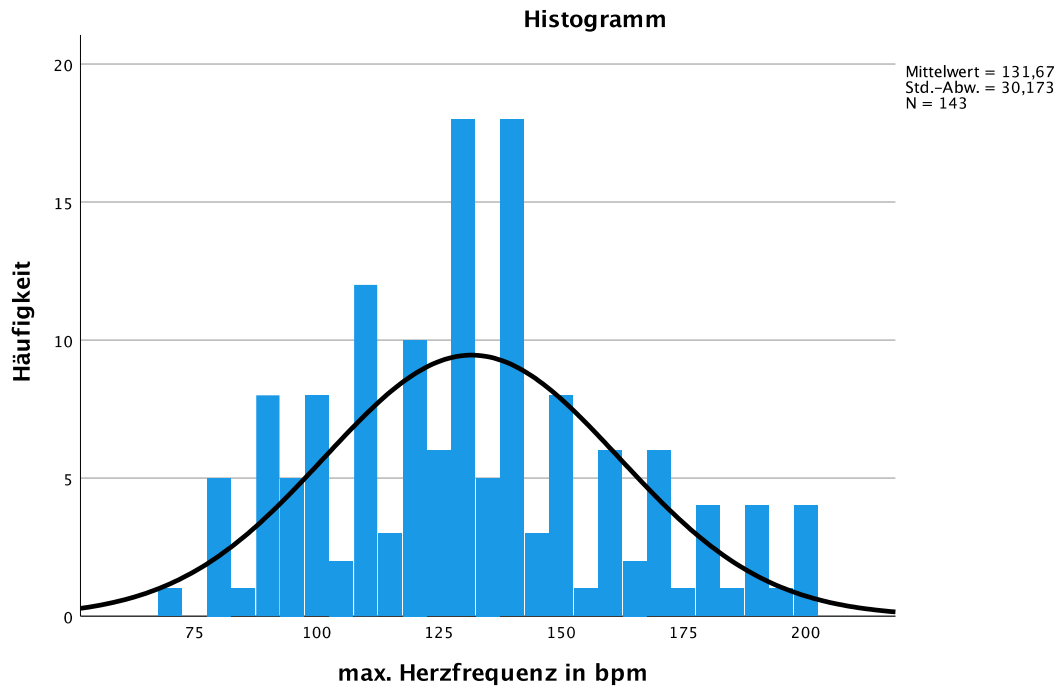


Abbildung 19: Histogramm - maximale Herzfrequenz an Tag 1

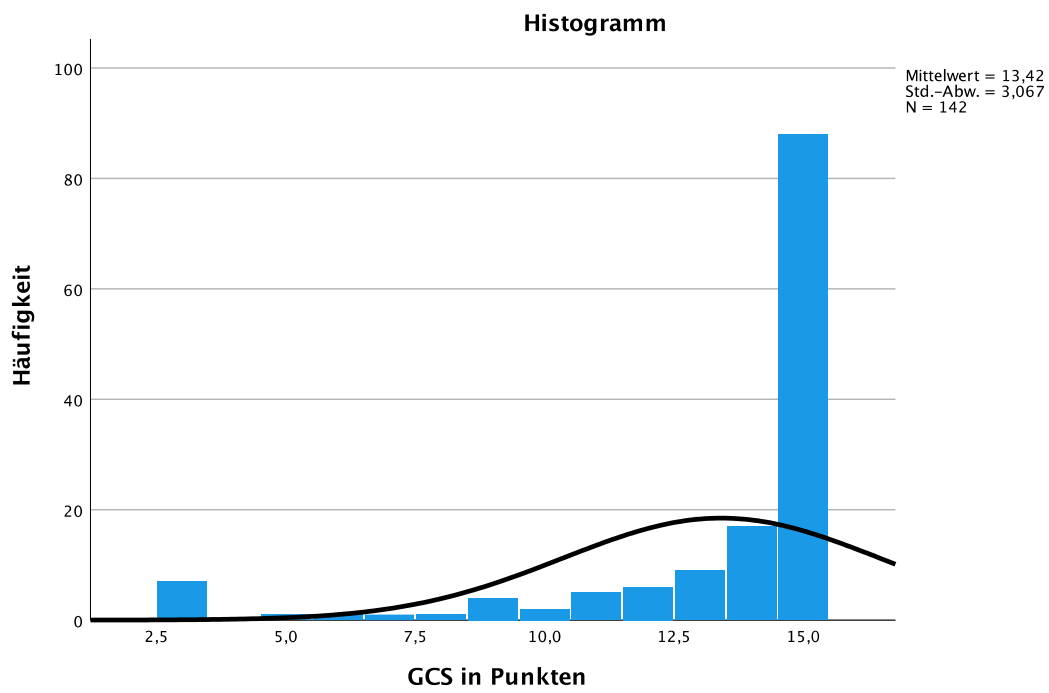


Abbildung 20: Histogramm - GCS an Tag 1

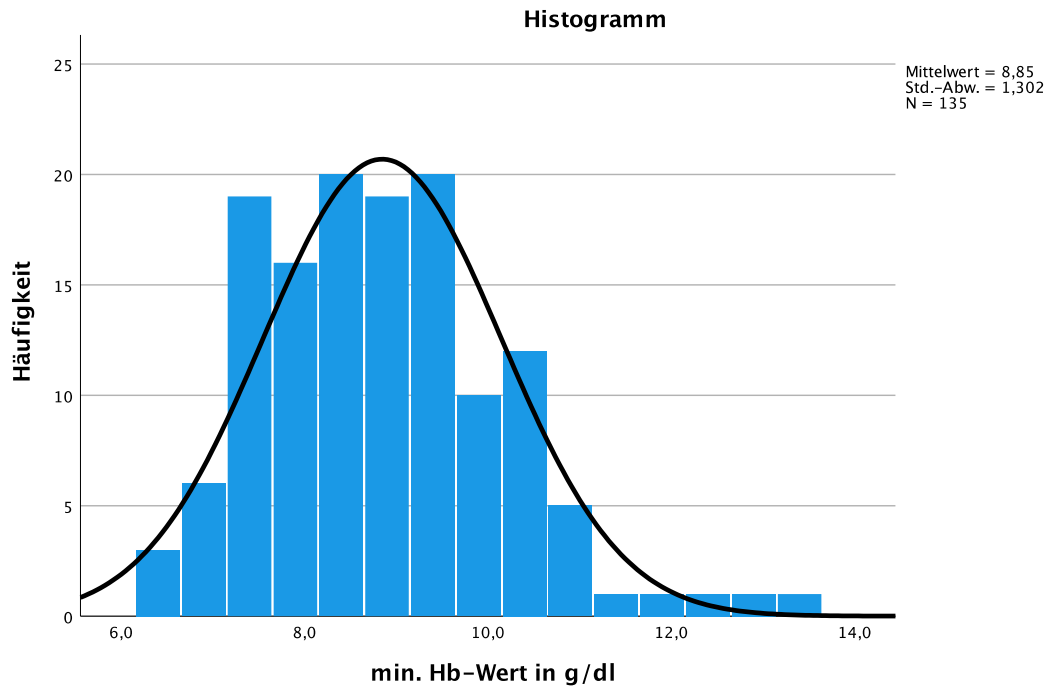


Abbildung 21: Histogramm - minimaler Hb-Wert an Tag 1

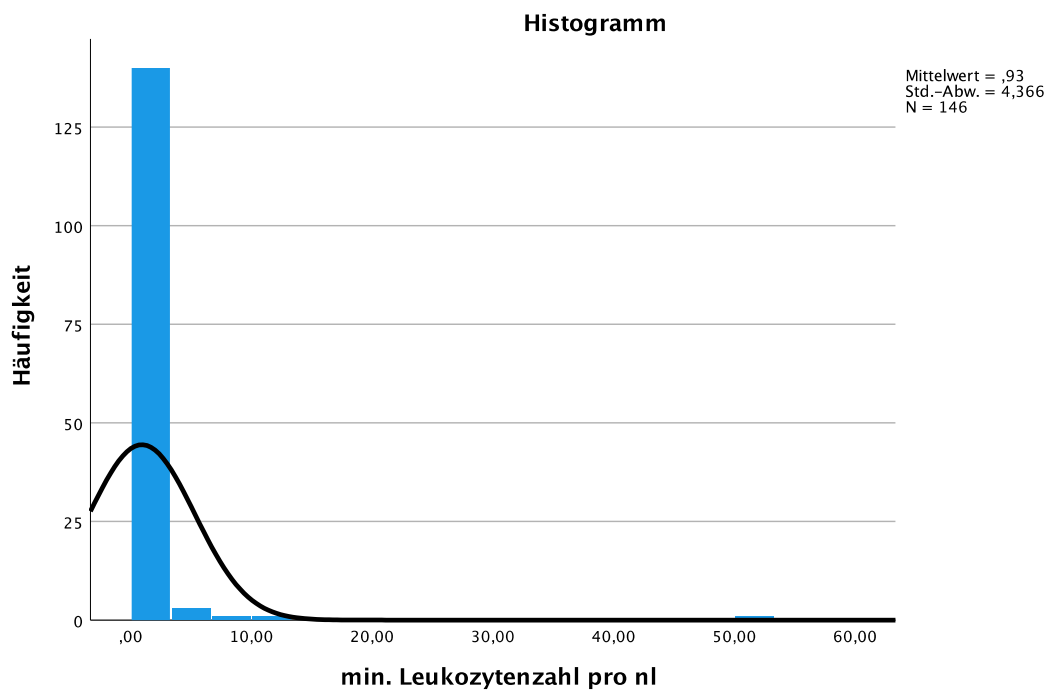


Abbildung 22: Histogramm - minimale Leukozytenzahl an Tag 1

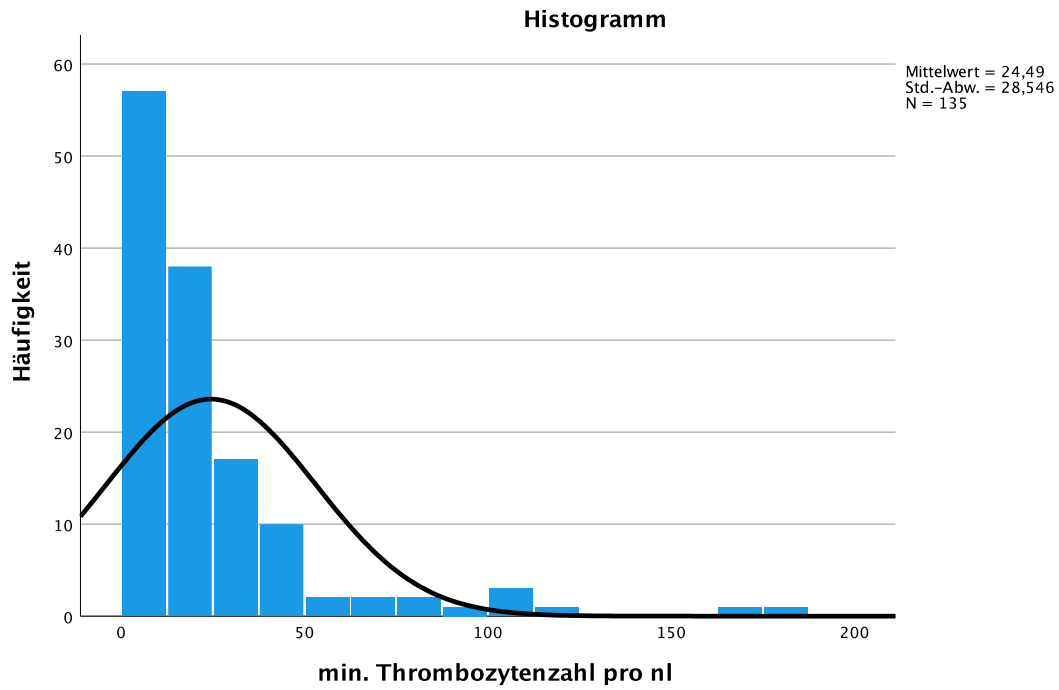


Abbildung 23: Histogramm - minimale Thrombozytenzahl an Tag 1

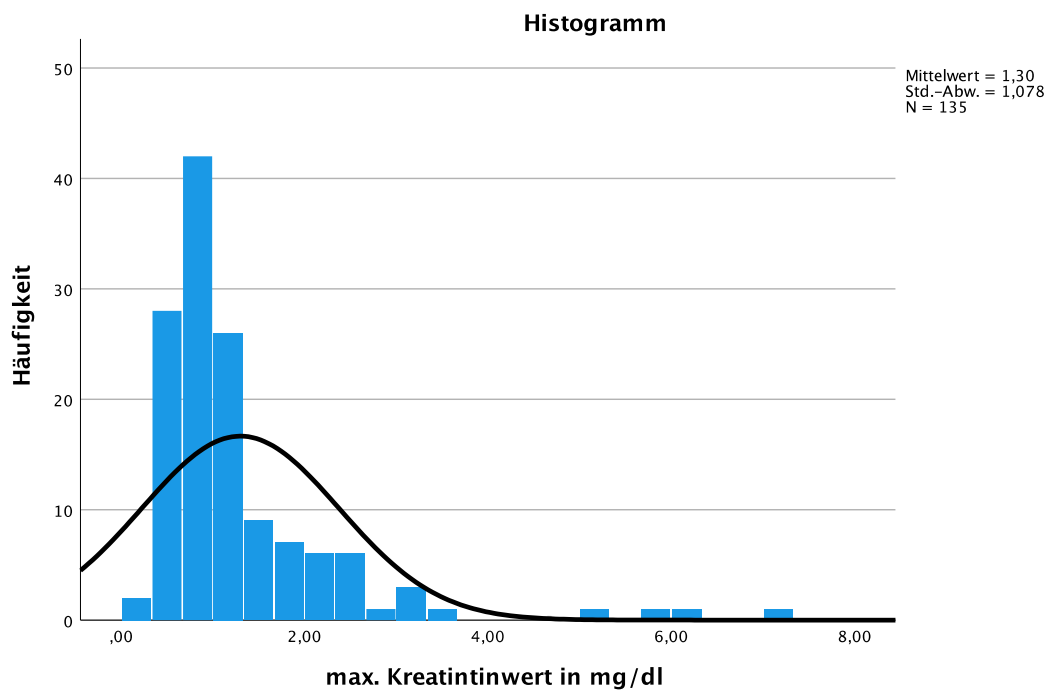


Abbildung 24: Histogramm - maximaler Kreatininwert an Tag 1

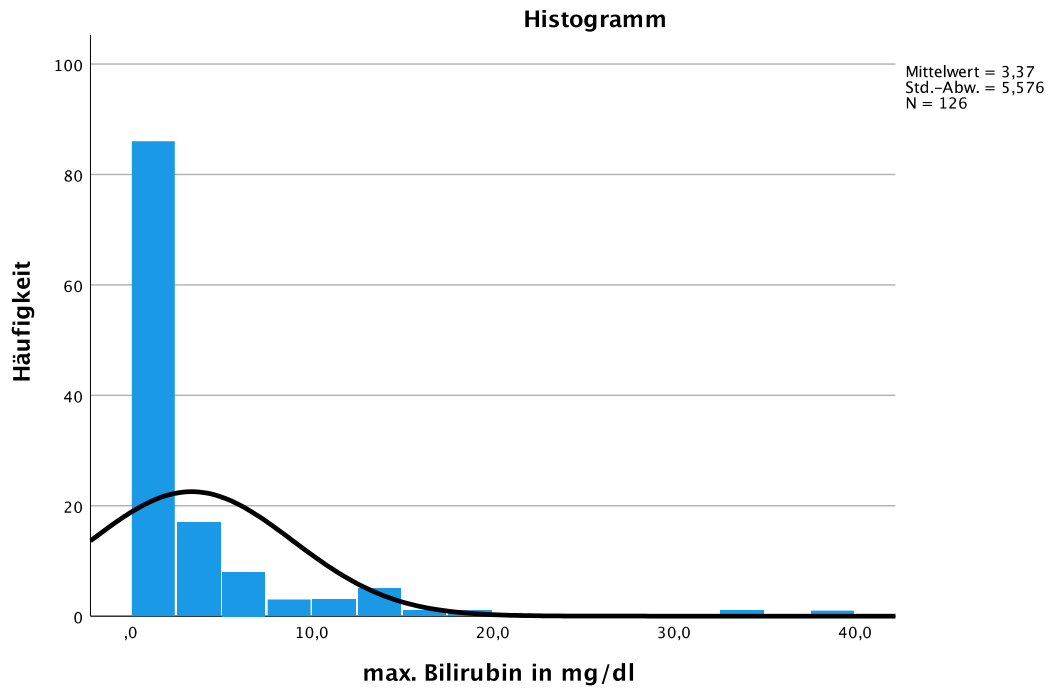


Abbildung 25: Histogramm - maximaler Bilirubinwert an Tag 1

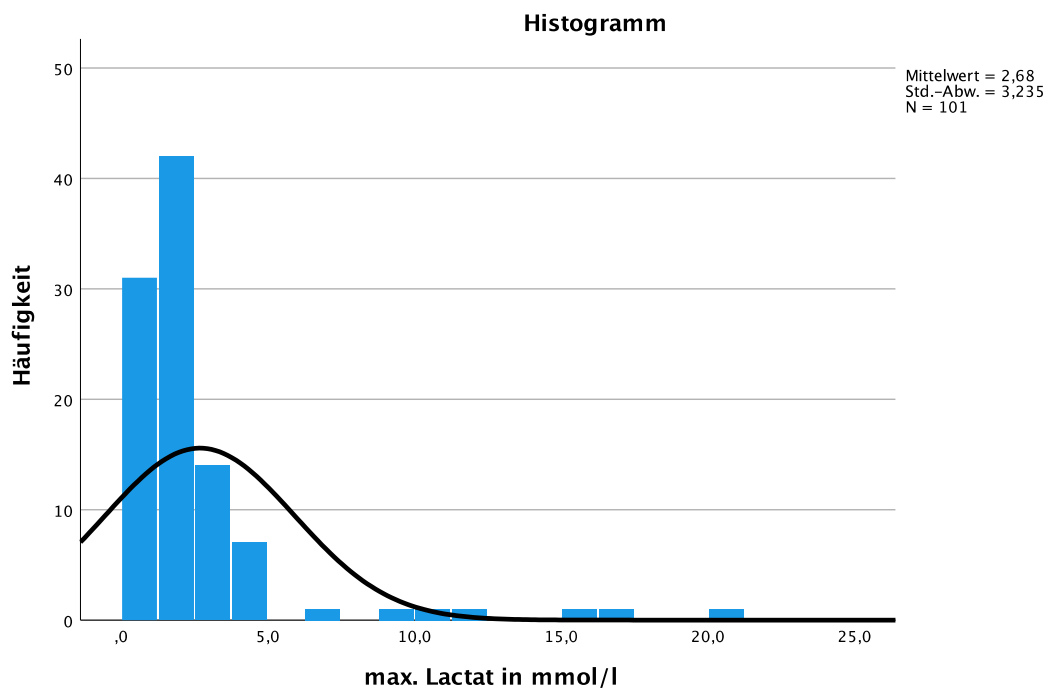


Abbildung 26: Histogramm - maximaler Lactatwert an Tag 1

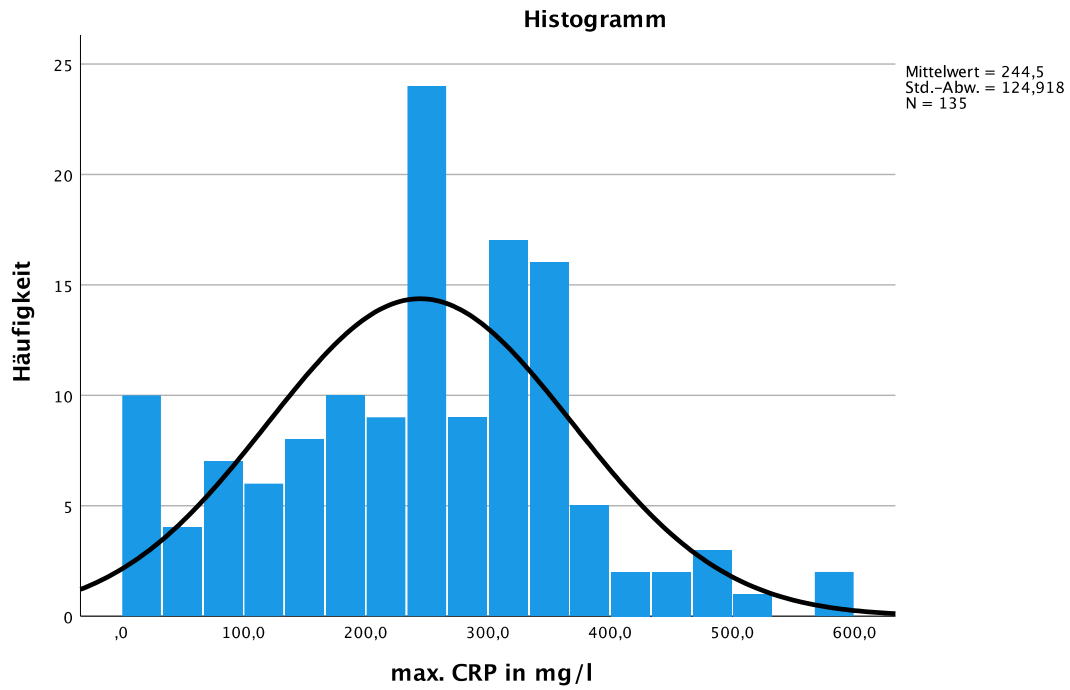


Abbildung 27: Histogramm - maximaler CRP-Wert an Tag 1

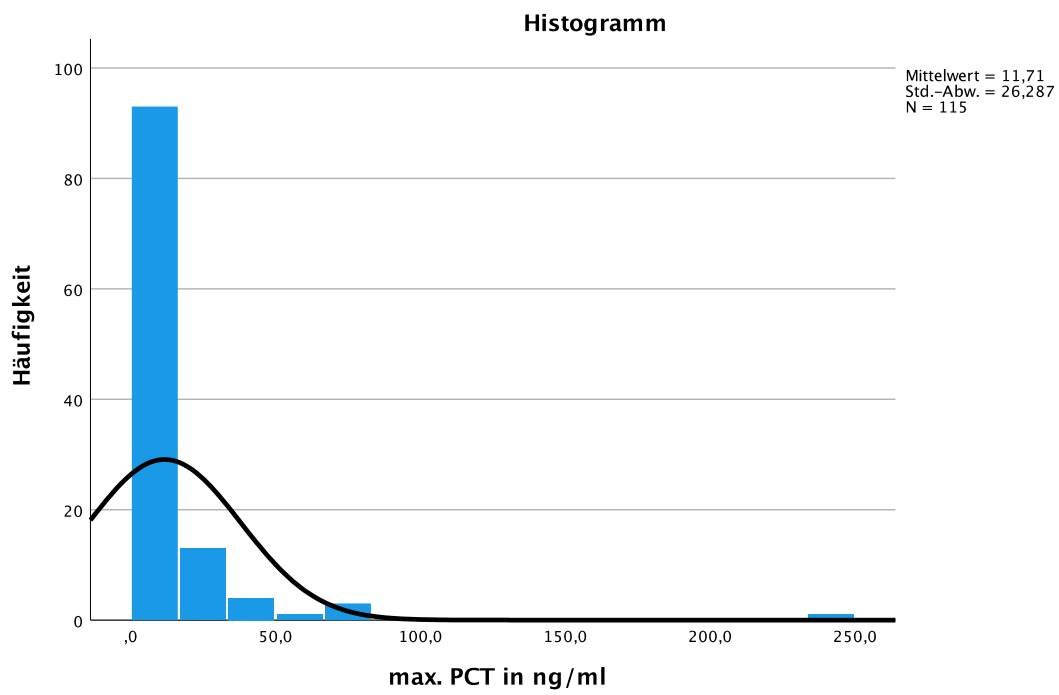


Abbildung 28: Histogramm - maximaler PCT-Wert an Tag 1

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Infektionsfokus.....	42
Abbildung 2: Aufnahmegrund - Organsystem.....	44
Abbildung 3: Intensivmortalität	45
Abbildung 4: Histogramm - APACHE II an Tag 1.....	46
Abbildung 5: Histogramm - SAPS II an Tag 1.....	46
Abbildung 6: Histogramm - SOFA an Tag 1	47
Abbildung 7: ROC - Scores an Tag 1	47
Abbildung 8: Balkendiagramm - Therapielinie und Mortalität ¹	51
Abbildung 9: Balkendiagramm - Aufnahmegrund und Mortalität ¹	52
Abbildung 10: ROC-Kurve Regressionsmodell.....	57
Abbildung 11: Histogramm - Alter	100
Abbildung 12: Histogramm - Body-Mass-Index (BMI)	100
Abbildung 13: Histogramm - Krankenhaustage bis Intensivstationsaufnahme.....	101
Abbildung 14: Histogramm - Krankenhausaufenthaltsdauer	101
Abbildung 15: Histogramm - ICU-Aufenthaltsdauer	102
Abbildung 16: Histogramm - Anzahl an Organversagen	102
Abbildung 17: Histogramm - Temperatur an Tag 1.....	103
Abbildung 18: Histogramm - minimaler MAP an Tag 1.....	103
Abbildung 19: Histogramm - maximale Herzfrequenz an Tag 1	104
Abbildung 20: Histogramm - GCS an Tag 1	104
Abbildung 21: Histogramm - minimaler Hb-Wert an Tag 1	105
Abbildung 22: Histogramm - minimale Leukozytenzahl an Tag 1.....	105
Abbildung 23: Histogramm - minimale Thrombozytenzahl an Tag 1.....	106
Abbildung 24: Histogramm - maximaler Kreatininwert an Tag 1.....	106
Abbildung 25: Histogramm - maximaler Bilirubinwert an Tag 1.....	107
Abbildung 26: Histogramm - maximaler Lactatwert an Tag 1	107
Abbildung 27: Histogramm - maximaler CRP-Wert an Tag 1.....	108
Abbildung 28: Histogramm - maximaler PCT-Wert an Tag 1	108

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spezifische Komplikationen von KrebspatientInnen nach Schellongkowski ²⁷	12
Tabelle 2: Intensivmedizinische Aufnahmegründe kritisch kranker KrebspatientInnen ^{27,40,86}	16
Tabelle 3: Sepsis mit SIRS-Kriterien (Sepsis-2)	17
Tabelle 4: Schwere Sepsis - Kriterien der Organdysfunktion (Sepsis-2)	17
Tabelle 5: Septischer Schock - Kriterien (Sepsis-2)	18
Tabelle 6: Sepsis und Septischer Schock - Kriterien (Sepsis-3)	19
Tabelle 7: APACHE II Punktwertesystem ¹⁶²	30
Tabelle 8: Glasgow Coma Scale ²³⁶	33
Tabelle 9: SAPS II Punktwertesystem ¹⁶⁵	33
Tabelle 10: SOFA Punktwertesystem ¹⁵²	35
Tabelle 11: Vierfeldertafel: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV.....	37
Tabelle 12: PatientInnencharakteristika	41
Tabelle 13: Intensivmedizinische Behandlungscharakteristika	43
Tabelle 14: Krankheitsschwere-Scores an Tag 1	44
Tabelle 15: ROC - Scores an Tag 1	48
Tabelle 16: Zusammenfassung der Cut-Off Punktwahl.....	48
Tabelle 17: Kreuztabelle APACHE II Score - Cut-Off 35 Punkte an Tag 1	49
Tabelle 18: Kreuztabelle SAPS II Score - Cut-Off 76 Punkte an Tag 1	49
Tabelle 19: Kreuztabelle SOFA Score - Cut-Off 14 Punkte an Tag 1.....	49
Tabelle 20: Signifikante Variablen der Vortests	55
Tabelle 21: Multivariable Analyse - Verbleibende Variablen mit Odds-Ratio	55
Tabelle 22: Kreuztabelle - Regressionsmodell	56
Tabelle 23: Vergleich Regressionsmodell und Score Cut-Off Werte.....	56
Tabelle 24: ROC-Analyse - Regressionsmodell	57
Tabelle 25: Cut-Off Werte bei Al-Zubaidi et al. ⁸⁵ - Anwendung auf die Studienpopulation	64
Tabelle 26: Cut-Off Werte anderer Studien - Anwendung auf die Studienpopulation	64
Tabelle 27: Kreuztabelle - Dialyse und Mortalität.....	95
Tabelle 28: Kreuztabelle - Invasive Beatmung und Mortalität	95
Tabelle 29: Kreuztabelle - Nicht-invasive Beatmung und Mortalität.....	95
Tabelle 30: Kreuztabelle - Katecholamintherapie und Mortalität	95
Tabelle 31: Kreuztabelle - Therapielinie und Mortalität	95

Tabelle 32: Vorerkrankungen und Mortalität	96
Tabelle 33: ROC-Koordinaten - APACHE II, SAPS II und SOFA an Tag 1.....	97
Tabelle 34: ROC-Koordinaten - Regressionsmodell	98
Tabelle 35: Kreuztabelle - SOFA Cut-Off 7 Punkte und Mortalität.....	98
Tabelle 36: Kreuztabelle - SOFA Cut-Off 11 Punkte und Mortalität	99
Tabelle 37: Kreuztabelle - SOFA Cut-Off 15 Punkte und Mortalität	99
Tabelle 38: Logistische Regression - Block1: Methode Rückwärts schrittweise (LR).....	99