

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

Langzeitoutcome von Krebspatient*innen in der Intensivmedizin

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

vorgelegt von
Carolin Jakob geb. Rabert
aus Coesfeld

promoviert am 18. November 2024

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

1. Gutachter: Professor Dr. med. M. Kochanek

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S. Padosch

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.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten

Dr. Angela Ernst und Mattias Luber bei speziellen statistischen Problemen.

Prof. Dr. Matthias Kochanek im Rahmen der Betreuung.

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

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

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz entstammt dem Archiv der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln und wurde von mir mithilfe des iCHOP Registers (Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients) aufgearbeitet und im Statistikprogramm R ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 11.12.2023

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Matthias Kochanek für die Bereitstellung des Themas sowie die ausgezeichnete und herzliche Betreuung in der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Darüber hinaus danke ich Eyleen Reifarth, Cosima Stoltenberg, Prof. Dr. Boris Böll und Dr. Jorge Garcia Borrega für ihre Hilfe, Unterstützung und Inspiration verschiedener Art.

“You treat a disease, you win, you lose. You treat a person, I guarantee you, you’ll win, no matter what the outcome.”

(Patch Adams)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
ZUSAMMENFASSUNG	8
1. EINLEITUNG	11
1.1. Hämatologie und Medizinische Onkologie	11
1.1.1. Epidemiologie	11
1.1.2. Entwicklungen hämatoonkologischer und onkologischer Therapiemöglichkeiten	12
1.2. Entwicklungen in der Intensivmedizin	13
1.3. Krebspatient*innen in der Intensivmedizin	14
1.3.1. Epidemiologie und ITS-Aufnahmegründe	14
1.3.2. Outcome	14
1.3.3. Korrelation mit der Mortalität	16
1.3.4. Triage und Therapiealgorithmus	16
1.3.5. Ethik und End-of-life decisions	17
1.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	18
2. MATERIAL UND METHODEN	19
2.1. Studiendesign und Patient*innenkollektiv	19
2.1.1. Durchführung der Datensammlung	19
2.1.2. iCHOP-Initiative	20
2.2. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)	21
2.3. Charlson Comorbidity Index (CCI)	22
2.4. Statistische Methoden	23
2.4.1. Patient*innencharakteristika	23
2.4.2. Univariate Analyse der Mortalitätskorrelation	23

2.4.3.	Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Mortalitätskorrelation	24
2.4.4.	Überlebenszeitanalyse / Langzeitüberleben	24
3.	ERGEBNISSE	26
3.1.	Patient*innencharakteristika	26
3.2.	Univariate Analyse der Mortalitätskorrelation	29
3.3.	Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Mortalitätskorrelation	31
3.4.	Überlebenszeitanalyse	33
3.4.1.	Langzeitüberleben der Patient*innen mit hämatologischen versus soliden Krebserkrankungen	33
3.4.2.	Langzeitüberleben der Patient*innen mit Kreislaufversagen versus kein Kreislaufversagen	34
3.4.3.	Langzeitüberleben der Patient*innen mit respiratorischem Versagen versus kein respiratorisches Versagen	35
3.4.4.	Langzeitüberleben der Patient*innen mit akutem Nierenversagen versus ohne akutem Nierenversagen	36
3.4.5.	Langzeitüberleben der Patient*innen mit unterschiedlicher Anzahl von Organdysfunktionen im Vergleich	37
3.4.6.	Langzeitüberleben der Patient*innen nach Therapiestatus: Progression versus Remission versus Rezidiv versus Therapienaiv	38
4.	DISKUSSION	39
4.1.	Diskussion und Limitationen von Material und Methoden	39
4.2.	Ergebnisse Patient*innencharakteristika	40
4.3.	Mortalitätskorrelation	43
4.4.	Überlebenszeitanalysen	45
5.	LITERATURVERZEICHNIS	48

6.	ANHANG	56
6.1.	Abbildungsverzeichnis	56
6.2.	Tabellenverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

% (Prozent)

1-J-M/Ü (1-Jahres-Mortalität/Überleben)

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

CAR-T-Zell-Therapie (chimäre Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie)

CCI (Charlson Comorbidity Index)

CRP (C-reaktives-Protein)

CRS (Cytokine Release Syndrome)

DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)

DGIIN (Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin)

ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung)

FiO₂ (inspiratorische Sauerstoffkonzentration)

GCS (Glasgow Coma Scale)

ICANS (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)

iCHOP (Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients)

IMC (Intermediate Care Unit)

IQR (Interquartilsabstand)

ITS (Intensivstation)

KH (Krankenhaus)

KIS (Krankenhausinformationssystem)

LDH (Laktatdehydrogenase)

MAD (Mittlere arterielle Blutdruck)

Mean (Mittelwert)

Med (Medium)

Min/Max (Minimal-/Maximalwerte),

N (Häufigkeit)

OeGHO (Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)

ÖGIAIN (Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin)

paO₂ (Sauerstoffpartialdruck)

PCT (Procalcitonin)

Pr(>|z|) (p-Wert)

SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score)

Std. Error (Standardabweichung)

vs. (versus)

z value (standardisierte Zufallsvariable)

ZNS (Zentrales Nervensystem)

Zusammenfassung

Viele Krebserkrankungen haben sich zu chronischen Erkrankungen entwickelt und begegnen Mediziner*innen in jedem Fachgebiet. Auch in der Intensivmedizin machen an Krebs erkrankte Menschen einen wachsenden Anteil der Patient*innen aus. Bei besonders schlechter Prognose war die Sinnhaftigkeit und das Outcome der intensivmedizinischen Therapie von Krebspatient*innen in der Vergangenheit wiederholt Diskussionsthema. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, das Kurz- und Langzeitüberleben von Krebspatient*innen nach einer intensivmedizinischen Behandlung zu untersuchen. Es gilt zu untersuchen, welche Faktoren mit der Mortalität korrelieren. Von besonderem Interesse ist die Gegenüberstellung der Überlebenszeitanalysen der Patient*innen mit hämatologischen und soliden Neoplasien, der Patient*innen mit verschiedenen Arten und Anzahl von Organversagen sowie der Patient*innen in unterschiedlichen Therapiestadien. Dabei soll herausgestellt werden, inwiefern sich die Intensivtherapie auf das Kurz- und Langzeitüberleben von Krebspatient*innen auswirkt. Die Ergebnisse können einen Beitrag zur klinischen Entscheidungsfindung in der Triage und im Therapiezielmanagement von Krebspatient*innen auf der Intensivstation leisten sowie Aufschluss über relevante Untersuchungszeiträume für zukünftige Studien über das Langzeitüberleben geben.

Für diese retrospektive, monozentrische Studie wurden Krebspatient*innen mit hämatologischen und soliden Neoplasien untersucht, die 2014 in der internistischen Intensivmedizin der Uniklinik Köln behandelt wurden. In Zusammenarbeit mit der iCHOP Initiative (Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients) wurde der intensivmedizinische Verlauf der Patient*innen anhand von über 200 Variablen aufgearbeitet und eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt.

Von 207 eingeschlossenen Patient*innen waren 37 % weiblichen und 63 % männlichen Geschlechts. Sie hatten ein medianes Alter von 65 Jahren und waren zu 55 % an einer hämatologischen und zu 45 % an einer soliden Neoplasie erkrankt. Der häufigste ITS-Hauptaufnahmegrund war das respiratorische Versagen (34 %), gefolgt von: Infektiöse Ursachen (25 %), neurologische Notfälle (11 %), gefolgt von weiteren. Das ITS-, KH- und 1-Jahres-Überleben betrug 63,77 %, 47,34 % und 19,2 % in gleicher Reihenfolge. Das 2- und 5-Jahres-Überleben (in Tabelle 3 nicht aufgeführt) betrug 16,43 % und 8,7 %.

Frauen, Patient*innen mit solider Neoplasie und ohne allogene Stammzelltransplantation überlebten häufiger die Intensivstation, das Krankenhaus und das erste Jahr nach intensivmedizinischer Therapie.

Organdysfunktionen wie das respiratorische Versagen, inklusive invasiver Beatmung sowie das Kreislaufversagen und die Therapie mit Vasopressoren korrelierten mit der ITS-, KH- und 1-Jahres-Mortalität. Die Korrelation des akuten Nierenversagen beschränkte sich auf die ITS-Mortalität. Darüber hinaus zeigten hämatologische Neoplasien sowie das Stellen der

Erstdiagnose auf der Intensivstation insbesondere eine Korrelation mit der KH-Mortalität. Überraschenderweise stellte sich eine Korrelation der LDH mit der ITS-, KH- und 1-Jahres-Mortalität heraus.

Die Überlebenszeitanalysen zeigten, dass hämatologisch erkrankte Krebspatient*innen eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patient*innen mit soliden Krebserkrankungen im ersten Jahr nach ITS-Entlassung haben.

Patient*innen mit den jeweiligen Organdysfunktionen Kreislaufversagen, respiratorisches Versagen und akutes Nierenversagen zeigten niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeiten als Patient*innen ohne die jeweilige Organdysfunktion. Waren mehrere Organe betroffen, sank die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen mit der Anzahl der dysfunktionalen Organe. Die Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten zeichneten sich hierbei besonders in den ersten ein bis zwei Jahren nach ITS-Entlassung ab und nahmen anschließend einen gleichförmigen Verlauf an.

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen der Patient*innen in unterschiedlichen Therapiestadien waren nicht signifikant. Dennoch deuteten sich tendenziell ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patient*innen mit Progression und Rezidiv der Grunderkrankung an, während Patient*innen in Remission eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten und diese für therapienaive Patient*innen insbesondere direkt nach ITS-Entlassung und im Jahr danach geringer ausfiel.

Die Gegenüberstellung der vorliegenden Arbeit mit internationalen und nationalen Studien zeigte neben einzelnen Unterschieden in Größe und Studiendesign ein insgesamt vergleichbares Patient*innenkollektiv ähnlichen Alters, Geschlechterverteilung, Vorerkrankungen und dem respiratorischen Versagen, gefolgt von infektiösen Ursachen beziehungsweise Sepsis als ITS-Hauptaufnahmegrund.

Überlebensraten unterschiedlicher Studien variieren stark. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit reihen sich im Durchschnitt anderer ein und liefern mit einem 2- und 5-Jahres-Überleben von 16,43 % und 8,7 % bisher nicht beschriebene Daten. Es konnte an die Ergebnisse anderer Studien angeschlossen werden, indem sich vorrangig Organdysfunktionen wie das respiratorische Versagen und Kreislaufversagen, einschließlich Therapie mit maschineller Beatmung und intravenösen Vasopressoren sowie die hämatoonkologische Grunderkrankung und Stammzelltransplantationen als Variablen herausstellten, die eine Korrelation mit der ITS-, KH- und/oder 1-Jahres-Mortalität zeigten. Überraschenderweise und so bisher nicht beschrieben zeigte die LDH eine Korrelation mit der Mortalität bis zu einem Jahr nach ITS-Entlassung. Hier präsentiert sich ein spannender Ansatz für zukünftige Untersuchungen insbesondere in Bezug auf hämato-onkologisch erkrankte Intensivpatient*innen.

Überlebenszeitanalysen über sieben Jahre wurden bisher noch nicht durchgeführt und somit liefert die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse zum Langzeitüberleben von Krebspatient*innen in der Intensivmedizin. Die Gegenüberstellung der Subgruppen nach Grunderkrankung sowie Art und Anzahl von Organdysfunktion zeigten höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patient*innen mit soliden Neoplasien, keiner oder weniger Organdysfunktionen nur in den ersten ein bis zwei Jahren nach ITS-Entlassung. Der negative Effekt des intensivmedizinischen Aufenthaltes scheint sich nach dieser Periode auszugleichen. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patient*innen unterschiedlicher Therapiestadien erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Schlussfolgernd zeigen sich vielversprechende Überlebensraten, die LDH als mortalitätskorrelierender Faktor, den es weiter zu untersuchen gilt, sowie Langzeitoutcomes, die zwei Jahre nach ITS-Entlassung keine großen Unterschiede mehr zeigen. Dies lässt zu der Annahme verleiten, dass die intensivmedizinische Therapie zwar einen Einfluss auf das Kurzzeitoutcome im Sinne der ersten ein bis zwei Jahre hat, jedoch weniger auf das Langzeitoutcome darüber hinaus.

1. Einleitung

Die Medizin entwickelt sich in einem rasanten Tempo. Insbesondere in der Hämatologie und Medizinischen Onkologie werden jedes Jahr zahlreiche Fortschritte in Prävention, Diagnostik und Therapie verzeichnet.¹⁻³ Zwar ist Heilung nicht immer möglich, dafür jedoch das Erreichen von Langzeitremissionen mit einer normalen Lebensqualität.⁴ So wurde Krebs zur chronischen Erkrankung und begegnet nun Mediziner*innen in jedem Fachgebiet. In der Intensivmedizin spielten Krebspatient*innen lange Zeit keine große Rolle, da bei hoher Mortalität die Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung streng gestellt wurde.⁵ Mittlerweile hat sich jedoch auch die Intensivmedizin so weiterentwickelt, dass ein deutlich größeres Therapieangebot gemacht werden kann. Zusätzlich hat der Fortschritt in den Krebstherapien zu einer besseren Prognose der Patient*innen allgemein beigetragen.¹ Folglich gibt es immer mehr krebserkrankte Intensivpatient*innen, deren Betreuung besonders anspruchsvoll ist.⁶ Durch Komplikationen moderner antineoplastischer Therapien hat sich der*die Krebspatient*in zu einer besonderen Herausforderung in der Intensivmedizin entwickelt. Aufgrund dieser Dynamik in der Entwicklung der Medizin ist eine fortlaufende Eruierung der Aktualität des Umgangs mit hämatoonkologischen und onkologischen Intensivpatient*innen von großer Bedeutung. Gegenstand vieler Diskussionen ist neben der Triage bei der Aufnahme von Krebspatient*innen auf die Intensivstation (ITS) die Langzeitprognose beziehungsweise das Outcome nach einem Intensivaufenthalt. Daher soll in dieser Arbeit das Kurz- und Langzeitüberleben von Krebspatient*innen über sieben Jahre nach einer intensivmedizinischen Behandlung untersucht werden. Es sollen dabei Faktoren ermittelt werden, die mit der Mortalität korrelieren sowie gezeigt werden, inwiefern die intensivmedizinische Behandlung einen Einfluss auf das Kurz- und Langzeitüberleben von Krebspatient*innen hat. Die Ergebnisse können Einfluss auf die Triage und das Therapiezielmanagement von Krebspatient*innen in der Intensivmedizin haben sowie Aufschluss über relevante Untersuchungszeiträume für zukünftige Studien um das Langzeitüberleben geben.

1.1. Hämatologie und Medizinische Onkologie

1.1.1. Epidemiologie

Immer mehr Menschen in Deutschland erkranken an und leben mit einer Krebserkrankung. Lagen die geschätzten Neuerkrankungen im Jahr 2008 noch bei 470.000,⁷ waren es zehn Jahre später schon 498.000.⁸ Im Hinblick auf den demographischen Wandel wird bis 2030 ein Anstieg der Krebsinzidenz um 23 % erwartet.⁸ Diese Entwicklung macht sich ebenso in der Statistik der Todesursachen bemerkbar: Eine Krebsdiagnose ist nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Im Jahr 2020 verstarben insgesamt 986.000 Menschen, davon 230.000 an einer Krebserkrankung, was

23 % der Fälle ausmacht. Jede vierte bis fünfte Person starb demnach an Krebs.⁹ Im 10-Jahres-Vergleich wird gleichzeitig ein Rückgang der Sterberate um sieben % bei den Frauen und zwölf % bei den Männern verzeichnet.¹⁰ In Deutschland leben folglich immer mehr Menschen mit einer Krebserkrankung.¹¹ Eine ähnliche Entwicklung beobachtet man nicht nur in Deutschland. Siegel et al. untersuchten in einer großen Studie Daten der letzten 70 Jahre aus den USA und zeigten eine Verringerung der Mortalitäten in allen vorliegenden Krebsentitäten.¹ Ebenso stieg die Anzahl von Menschen, die eine Krebserkrankung überlebten, in den letzten 60 Jahren von drei Millionen auf 13,7 Millionen an.¹² Dieser Trend blieb auch 2020 bestehen: In der jährlichen Krebsstatistik der American Cancer Society von 2023, in der Krebsinzidenz und -mortalität in den USA untersucht wird, konnte trotz der SARS-CoV-2-Pandemie eine Reduktion der Mortalität um 1,5 % zum Vorjahr verzeichnet werden, was eine Reduktion von 33 % seit 1991 bedeutet.¹³

Gründe für diese Entwicklung sind vielfältig. Zu nennen der demographische Wandel,³ die Verbesserung von Krebstherapien^{1,14} sowie der Einfluss von Krebsprävention und Krebsfrüherkennung. So sinkt seit Jahren die Inzidenz und Mortalität von Lungenkrebs unter anderem durch Präventionsmaßnahmen wie Aufklärungsarbeit und Steuererhöhungen auf Tabak.^{15,16} Ebenso verhält es sich mit der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms seit Einführung der Impfung gegen das Humane Papillomavirus seit 2007 und der Implementierung des Papanicolaou-Tests in den 1930er Jahren.^{17,18}

1.1.2. Entwicklungen hämatoonkologischer und onkologischer Therapiemöglichkeiten

Der Begriff der Chemotherapie wurde zwar bereits am Anfang des 20. Jahrhunderts durch Paul Ehrlich geprägt,¹⁹ wirklich Einzug in die klinische Medizin erhielt das neuartige Therapieverfahren jedoch erst zur Zeit des zweiten Weltkrieges. Am 25.08.1942 verabreichte Dr. Gustaf Lindskog einem bis heute nur als „J.D.“ bekannten Lymphompatienten Senfgas, welches bis dato vorrangig als Chemiewaffe eingesetzt wurde. Er ging so mit der ersten Verabreichung einer intravenösen Chemotherapie in die Geschichte ein.²⁰

Bis heute sind Chemotherapeutika fester Bestandteil der Leitlinien führender Krebserkrankungen.^{21,22} Dennoch hat es in den letzten 20 Jahren unvergleichliche Fortschritte im Hinblick auf die Entwicklung neuer Krebstherapien gegeben.^{23,24} Neue Therapien werden von neuen Komplikationen begleitet: Jede*r dritte Empfänger*in von Immuntherapien muss bei mannigfaltiger Toxizität notfallmäßig behandelt werden. Beispielsweise ist die Pneumonitis eine Komplikation, die im Zusammenhang mit Checkpoint-Inhibitoren auftreten und intensivmedizinisch relevant werden kann.^{25,26} Eine bei CAR-T-Zell-Therapie (Chimärer Antigenrezeptor-) häufig auftretende Komplikation, die zu einer intensivmedizinischen Behandlung führen kann, ist das CRS

(Cytocine-Release-Syndrom) oder ein ICANS (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom).^{27,28} Diese Entwicklungen machen eine enge Zusammenarbeit von Hämatologie und medizinischer Onkologie und der Intensivmedizin notwendig und legen nahe, dass Mediziner*innen beider Disziplinen über ein Grundlagenwissen beider Fächer verfügen sollten.

1.2. Entwicklungen in der Intensivmedizin

Während der Polioepidemie 1952 in Kopenhagen wurden Menschen zum ersten Mal in der Geschichte mechanisch beatmet. Ein Jahr später errichtete der Anästhesist Björn Ibsen die erste Intensivstation. Bis heute gilt dies als die Geburtsstunde der Intensivmedizin. Erfolgte damals die Beatmung noch von tausenden Medizinstudent*innen per Hand, hat es über die Zeit immense technische Fortschritte in der Versorgung kritisch kranker Patient*innen gegeben.^{29–31}

Diese Fortschritte machen sich auch im Outcome bemerkbar. In einer großen retrospektiven Studie, welche die Entwicklung der Mortalität in der Intensivmedizin zwischen 1988 und 2012 in den USA untersuchte, konnte eine Verringerung der Mortalität um 35 % bei einer absoluten Reduktion von 17,3 % auf 11,3 % gezeigt werden, obwohl ein Anstieg der Schwere der Erkrankungen stattfand.³² Diese Verbesserungen findet man kaum in einem anderen medizinischen Fachgebiet.

Im europäischen Vergleich verfügt Deutschland über hohe Kapazitäten in der intensivmedizinischen Versorgung. Eine Analyse zur Quantifizierung der Intensivbetten in den verschiedenen Ländern Europas aus den Jahren 2010 und 2011 ergab, dass in Deutschland 29,2 Intensivstation-Betten pro 100.000 Einwohner*innen zur Verfügung standen. Diese Zahl änderte sich über die Jahre nicht, was die vielen Analysen während der SARS-CoV-2-Pandemie zeigten.³³ Der europäische Durchschnitt lag im Vergleich bei 11,5 Betten pro 100.000 Einwohner*innen.³⁴ Die 24.000 Intensivbetten in Deutschland werden vorrangig interdisziplinär (28,5 %), durch Anästhesie (26 %) oder die Innere Medizin (19,9 %) geleitet.³⁵ Trotz der großen Anzahl von Intensivbetten, weist Deutschland eine der niedrigsten Quoten von Pflegekräften pro Bett auf.³⁶ Karagiannidis et al. untersuchten 2019 die Auswirkungen des Pflegemangels auf die intensivmedizinische Versorgungskapazität in Deutschland. Demnach gaben 76 % der befragten Intensivstationen an, in unterschiedlichem Maße Bettensperrungen vornehmen zu müssen. In 44 % wurde als Grund dafür der Mangel an Pflegekräften und in 19 % der Mangel an Pflegekräften und ärztlichem Personal angegeben.³⁵ Gleichzeitig weisen mehrere europäische Studien auf einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Personalbesetzung und der Krankenhaus-Mortalität hin, was im Hinblick auf diese Studie besonders bemerkenswert erscheint.^{37,38}

1.3. Krebspatient*innen in der Intensivmedizin

1.3.1. Epidemiologie und ITS-Aufnahmegründe

Durch die bisher beschriebenen Entwicklungen machen Krebspatient*innen einen wachsenden Anteil in der Intensivmedizin aus. Eine Studie aus dem Jahr 2019, welche die Prävalenz von Krebspatient*innen auf deutschen Intensivstationen untersucht, zeigt, dass 24 %, also jede*r Vierte*e, hämatookologisch oder onkologisch vorerkrankt ist.⁶ Andersherum werden zehn bis 15 % der Krebspatient*innen im Laufe ihrer Erkrankung kritisch krank und benötigen intensivmedizinische Betreuung. Insbesondere Patient*innen mit akuter Leukämie und nach allogener Stammzelltransplantation haben ein besonders hohes Risiko und werden in bis zu 30 % der Fälle intensivpflichtig.^{39–42} Aufgrund der allgemein höheren Inzidenz von soliden Krebserkrankungen machen onkologische Patient*innen in vielen Studien einen größeren Anteil der Krebspatient*innen in der Intensivmedizin aus.⁴³

Gegenstand vieler Studien sind die Hauptaufnahmegründe, die zur Behandlung in der Intensivmedizin führen. Shimabukuro-Vornhagen et al. setzten sich 2016 in einer Review unter anderem mit diesem Thema auseinander und teilten die hauptsächlichen ITS-Aufnahmegründe für Krebspatient*innen in drei Gruppen auf:⁴⁴ (I) Komplikationen durch die hämatookologische oder onkologische Grunderkrankung z.B. Tumorlyse-Syndrom, Hyperkalzämie, Vena-cava-superior-Syndrom oder Lungenarterienembolie.^{45,46} (II) Komplikationen durch die antineoplastischen Therapien: Infektionen bis hin zur Sepsis bei Neutropenie, das Cytokine-Release-Syndrom, die Anaphylaxie und medikamenteninduziertes Organversagen.^{47,48}

(III) Internistische Komplikationen: respiratorisches Versagen, Kreislaufversagen, akutes Nierenversagen bis hin zur Dialyse.^{49,50} Nach Azoulay et al. weisen in gleicher Reihenfolge 62,5 %, 42,3 % und 30,5 % der Patient*innen diese Organversagen bei Aufnahme auf. Zee et al. sahen unter den hämatookologischen Patient*innen vorrangig Sepsis (24,9 %), Pneumonie (24,6 %) und respiratorisches Versagen (10,5 %) für die ITS-Aufnahme verantwortlich. Unter den Patient*innen mit solidem Tumor waren es gastrointestinale Erkrankungen (20,9 %), Sepsis (16,6 %), Pneumonie (11 %) und respiratorisches Versagen (9,8 %).⁵¹

1.3.2. Outcome

Das Outcome krebserkrankter Intensivpatient*innen hat sich über die Zeit verbessert. In Studien wird das ITS-Überleben mit bis zu 50–60 % bei einer Mortalität von 53,5 % angegeben.^{52,53} Auch das Krankenhaus-Überleben (KH-Überleben) hat sich über die Zeit deutlich verbessert und liegt bei 40–60 % je nach Literatur.⁴⁴ Lag das 1-Jahres-Überleben (1-J-Überleben) von Krebspatient*innen nach Intensivtherapie in einer Studie von Staudinger et al. aus dem Jahr 2000 noch bei 23 %, ⁵⁴ konnten de Vries et al. 2019 einen deutlichen

Anstieg des Überlebens auf 38 %, andere Kolleg*innen sogar auf 43,3 % verzeichnen.^{49,50}
 Eine Darstellung der Überlebensraten aus verschiedenen Publikationen erstellten Shimabukuro-Vornhagen et al. im Jahr 2016 und ist in Abbildung 1 dargestellt.

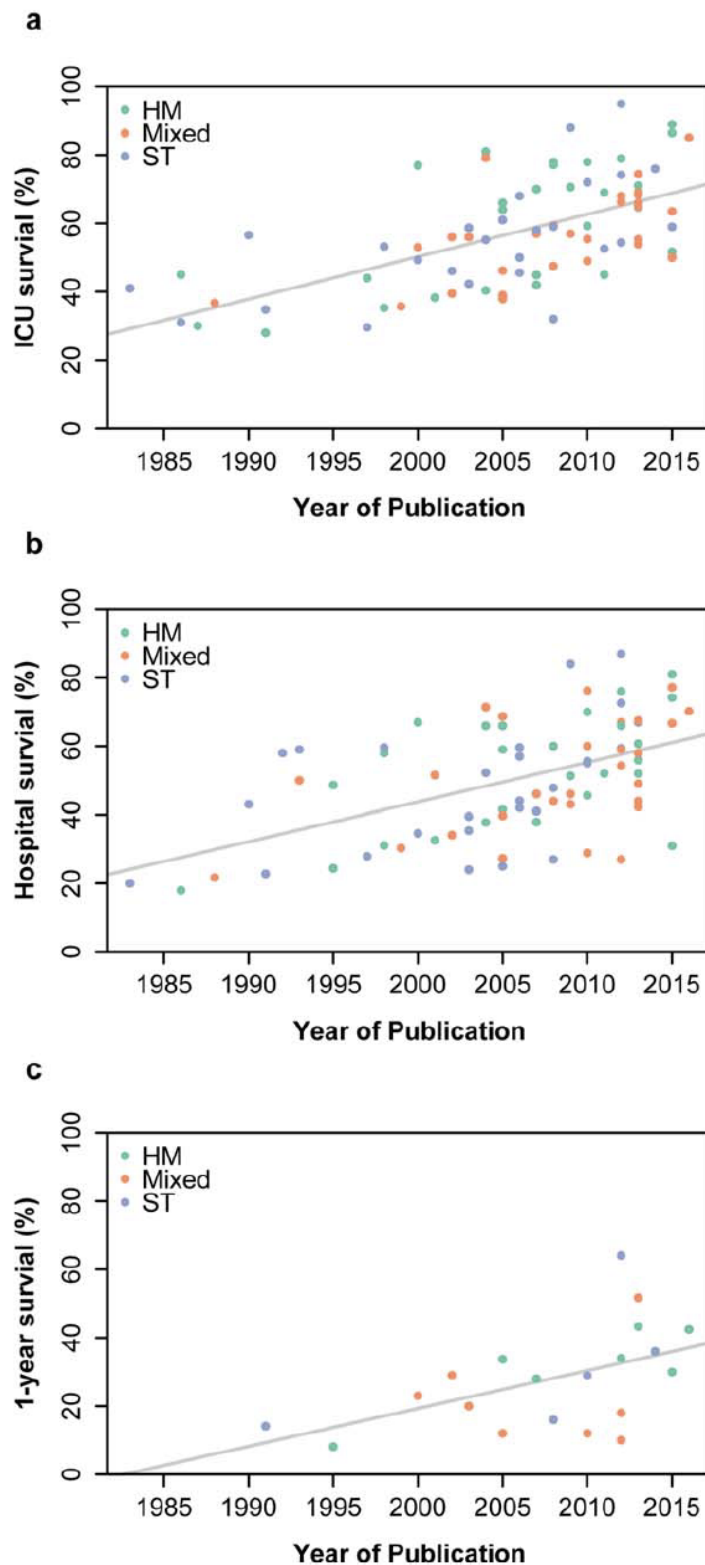


Abbildung 1 Verbesserung des Überlebens krebskranker Intensivpatient*innen über die letzten Jahrzehnte. Es werden dargestellt: (a) Intensivstation-Überleben, (b) Krankenhaus-Überleben und (c) 1-Jahres-Überleben von Krebspatient*innen nach Aufnahme auf die Intensivstation aus verschiedenen Publikationen. Jeder Punkt zeigt das in einer Studie berichtete mittlere Überleben. Die Farbe der Punkte repräsentiert das in den Studien

*untersuchte Patient*innenkollektiv: grün für hämatologische Malignome, blau für solide Tumoren und rot für Studien mit gemischter Population aus beiden Krankheitsspektren. Nach Shimabukuro-Vornhagen et al.⁴⁴*

Ein Unterschied im Langzeitüberleben zwischen intensivpflichtigen und nicht-intensivpflichtigen Krebspatient*innen konnte bisher nicht gezeigt werden.^{50,54–58}

Auch wenn die Entwicklungen um die Überlebensraten erfreulich sind, darf nicht missachtet werden, dass diese Zahlen gleichzeitig eine Mortalität von über 50 % bedeuten.^{49,59}

1.3.3. Korrelation mit der Mortalität

Azoulay et al. untersuchten in einer Studie um hämatologische Krebspatient*innen in der Intensivmedizin Faktoren, die mit der Mortalität korrelieren und sahen insbesondere eine Korrelation mit einem hohen Charlson Komorbiditätsindex (CCI), allogener Stammzelltransplantation, Herzstillstand, akutem respiratorischen Versagen, maligner Organinfiltration und invasiver Aspergillose. Die Therapie mit mechanischer Beatmung, Katecholaminen oder Dialyse seien mit KH-Mortalitätsraten von in gleicher Reihenfolge 60,5 %, 57,5 % und 59,2 % assoziiert.⁴⁹ Die Mortalität bleibt über Jahre konstant schlecht, wenn eine mechanische Beatmung schon am ersten Tag des Intensivaufenthalts nötig ist.^{32,60,61} Auch weitere große europäische Studien kamen zu dem Schluss, dass vorrangig die Anzahl und Schwere des Organversagens sowie die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung mit der Mortalität korrelieren.^{50,62}

Taccone et al. untersuchten die Korrelation der Mortalität mit der Grunderkrankung und fanden heraus, dass die ITS-Mortalität und die KH-Mortalität von ITS-Patient*innen mit soliden Tumoren und ohne Krebserkrankung vergleichbar sind (20 % vs. 18 % und 27 % vs. 24 %), wohingegen im Falle einer hämatologischen Krebserkrankung die ITS-Mortalität mit 42 % und die KH-Mortalität mit 58 % deutlich höher ist.⁶³

Einen positiven Einfluss auf das Überleben hat die frühzeitige Aufnahme von kritisch Kranken auf die Intensivstation. In die Triage sollte hierbei das Vorliegen einer Neutropenie einfließen, um im Falle einer Sepsis eine frühzeitige Therapie einzuleiten, was in mehreren Studien mit einem verbesserten Überleben assoziiert war.^{49,64,65}

1.3.4. Triage und Therapiealgorithmus

Bis vor 20 Jahren lag die Sterblichkeit von Krebspatient*innen in der Intensivmedizin noch bei bis zu 90 %, woraufhin eine intensivmedizinische Therapie häufig gänzlich verwehrt wurde.⁶⁶ Ein Grund für die sinkende ITS-Mortalität sind unter anderem standardisierte ITS-AufnahmeprozEDURE.^{48,67,68} Kiehl et al. sprechen in einem Expert*innenkonsens von 2018 ebenfalls eine klare Empfehlung hierfür aus.⁶⁹ Dennoch bleibt die Triage ein diffiziles Thema: Thiery et al. untersuchten ITS-Aufnahmekriterien und beobachteten, dass die Mortalität der

Patient*innen, die als zu gesund für eine Intensivtherapie eingestuft wurden, nach 30 Tagen bei 22 % lag. Zum Vergleich: Die 30-Tage-Mortalität der als zu krank für Intensivtherapie eingestuften Patient*innen lag bei 26 %.⁷⁰

Als Reaktion auf diese Entwicklungen und Fortschritte in der Intensivmedizin publizierten internationale Expert*innen 2011 und 2018 überarbeitete Triage- und Therapiealgorithmen.^{48,69}

Der Triage-Algorithmus sieht folgende 3 Einstufungen vor:

1. Das „Full Code Management“ stellt eine Intensivtherapie ohne primäre Begrenzung dar. Es sollen die Patient*innen erhalten, die in kompletter Remission ihrer malignen Grunderkrankung oder therapienaiv sind, kurative Therapieoptionen haben, unter einer fortgeschrittenen malignen Erkrankung leiden, deren Heilung zwar unwahrscheinlich ist, aber dennoch eine Chance auf ein Langzeitüberleben besteht, die Komplikationen bei allogener Stammzelltransplantation vorweisen oder an einer niedrigmalignen hämatologischen Erkrankung leiden, deren Therapiestadium ein Langzeitüberleben zulässt.
2. Das „No ICU/limited ICU Management“ (Intensive Care Unit) soll Patient*innen zuteilwerden, die in der Regel nicht von einer intensivmedizinischen Therapie profitieren würden. Dies ist bei fehlender Therapieoption der Grunderkrankung, refraktärer Graft-versus-Host-Erkrankung nach Stammzelltransplantation, einer Lebenserwartung von unter einem Jahr, Bettlägerigkeit innerhalb der letzten drei Monate oder Ablehnung der Intensivtherapie seitens des*r Patient*in der Fall.
3. Das „ICU trial Management“ sieht eine intensivmedizinische Therapie gleich dem „Full Code Management“ vor. Jedoch soll nach drei bis fünf Tagen eine Re-Evaluierung der Therapieerfolge und gegebenenfalls Therapiezieländerung bei Nicht-Ansprechen stattfinden. Patient*innen mit intermediärer Prognose (nicht palliativ, bettlägerig oder full code) sollen demnach behandelt werden. Ebenso falls der Status einer Krebserkrankung, das Ansprechen einer antineoplastischen Therapie oder das Vorliegen einer Patient*innenverfügung noch unklar sind.^{49,60,69,71,72}

1.3.5. Ethik und End-of-life decisions

Therapieziele, Therapielimits und Therapiezieländerungen sind wichtige Bestandteile des Managements auf Intensivstation. Neitzke et al. definieren das Therapieziel als „das angestrebte Ergebnis einer Behandlung“, welche beispielsweise Heilung, Lebensverlängerung, Verbesserung der Lebensqualität, Symptomlinderung oder Sterbebegleitung sein kann.⁷³ Es gilt nicht eine Therapie um jeden Preis anzustreben. Die Änderung oder Limitierung dieses Ziels kann nötig sein. Neben dem reinen Überleben ist die Lebensqualität ein wichtiger Punkt. Außerdem ist die Einbeziehung des Willens der Patient*innen in die Findung der Therapieziele wesentlicher Bestandteil.^{60,74} Die enge und

frühe Zusammenarbeit mit interdisziplinären palliativmedizinischen Diensten reduziert die Anzahl der ITS-Aufnahmen.⁷⁵ Die Implementierung regelmäßiger Visiten mit palliativmedizinisch und ethisch ausgebildetem Personal verkürzt zudem die Dauer des ITS-Aufenthaltes.^{76,77} Beide zuletzt genannten Punkte sind zudem nicht zu vernachlässigen, betrachtet man die Lebensqualität und das Auftreten des Post-Traumatischen-Stress-Syndroms der Familienangehörigen.⁷⁸⁻⁸¹

1.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Vor dem Hintergrund der bisher dargestellten Probleme hat die vorliegende Arbeit das Ziel, das Kurz- und Langzeitüberleben von Krebspatient*innen nach einer intensivmedizinischen Behandlung zu untersuchen. Es gilt herauszuarbeiten, welche Faktoren mit der Mortalität korrelieren. Von besonderem Interesse ist die Gegenüberstellung der Überlebenszeitanalysen der Patient*innen mit hämatologischen und soliden Neoplasien, der Patient*innen mit verschiedenen Arten und Anzahl von Organdysfunktionen sowie der Patient*innen in unterschiedlichen Remissionsstadien.

Dabei soll herausgestellt werden, inwiefern sich die Intensivtherapie auf das Kurz- und Langzeitüberleben von Krebspatient*innen auswirkt. Die Ergebnisse können einen Beitrag zur klinischen Entscheidungsfindung in der Triage und im Therapiezielmanagement von Krebspatient*innen auf der Intensivstation leisten sowie Aufschluss über relevante Untersuchungszeiträume für zukünftige Studien um das Langzeitüberleben geben.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Patient*innenkollektiv

Für diese retrospektive, monozentrische Studie wurden alle Patient*innen eingeschlossen, die im Jahr 2014 auf die Internistische Intensivstation der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln aufgenommen wurden und die folgende Einschlusskriterien erfüllten: Alter von mindestens 18 Jahren und das Vorliegen einer vorbestehenden, behandelten oder neu diagnostizierten Krebserkrankung. Eingeschlossen wurden zudem Patient*innen, die auf der Intermediate Care Unit (IMC) behandelt wurden und intensivmedizinische Therapien wie Apherese, Dialyse oder intravenöse Vasopressoren erhielten. Es wurde ausschließlich der erste ITS-Aufenthalt im Jahr 2014 analysiert. Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 Jahren und elektive Aufnahme auf die Intensivstation nach geplanten Operationen.

2.1.1. Durchführung der Datensammlung

Es wurden Daten von Patient*innen ausgewertet, die im Jahr 2014 auf die Intensivstation beziehungsweise IMC aufgenommen wurden. Der Zugriff auf die Akten der Patient*innen erfolgte mithilfe des klinikinternen Krankenhausinformationssystem (KIS) Orbis Dedalus der DH Healthcare GmbH und dem digitalen Archiv Pavas.se (Archivsystem des Programms Orbis der Firma AGFA HealthCare). Die Daten wurden in das iCHOP-Register (Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients) anonymisiert eingegeben sowie für die anschließende Nachverfolgung in einer Datenbanktabelle (Microsoft Excel für Mac; 2016) mit einer Identifikationsnummer pseudonymisiert protokolliert. Die Nachverfolgung wurde aus den Informationen der individuellen Heilversorgung gezogen. Die im iCHOP-Register gesammelten Daten wurden als Datensatz exportiert und anschließend zusammen mit den zusätzlich erhobenen Follow-up-Daten in einer Datenbanktabelle (Microsoft Excel für Mac; 2016) überarbeitet und die für die Fragestellung irrelevanten Daten entfernt.

Die Ethikkommission der Universität zu Köln bewertete diese Arbeit als rein retrospektives Vorhaben, sodass keine Notwendigkeit der Beratung bestand.

2.1.2. iCHOP-Initiative

Die iCHOP-Initiative wurde von der DGIIN (Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin), der ÖGIAIN (Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin), der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) und der OeGHO (Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) gegründet. Die Kooperation legt ihr Hauptaugenmerk auf die Verbesserung der Versorgung Krebspatient*innen in der Intensivmedizin. Der Arbeitskreis „Intensivmedizin in der Hämatologie und Onkologie“ wird durch Herrn Prof. Dr. Michael Kiehl aus dem Klinikum Frankfurt (Oder) und Herrn Prof. Dr. Peter Schellongowski von der Medizinischen Universität Wien vertreten. Das iCHOP-Register ist eines von vielen Projekten der Initiative und stellt ein internationales Register für kritisch kranke Krebspatient*innen dar. Es schafft eine Grundlage für den internationalen Austausch zwischen Expert*innen im Bereich der Intensivmedizin sowie Hämatologie und Internistischen Onkologie.⁸²

Die Eingabe in das Register erfolgt über jeden Internetbrowser und ist von überall durchführbar. Die personalisierten Zugangsdaten werden von den Sprecher*innen vergeben. Es werden bis zu 200 Variablen über den gesamten Intensivaufenthalt erhoben. Beginnend mit Daten zur ITS-Aufnahme, der Grunderkrankung über Vitalparameter, Laborwerte, diverser gängiger Scores, bis hin zu Details der intensivmedizinischen Therapie und Follow-up-Daten.

2.2. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)

Der SOFA-Score ist ein Messwert zur Einschätzung von Organfunktionen. Er findet vorrangig in der Intensivmedizin Gebrauch. Alle 24 Stunden werden folgende Werte erhoben: Oxygenierungsindex als Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (paO₂) zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂) für das respiratorische System, Thrombozytenzahl für die Blutgerinnung, Bilirubin für die Leber, Mittlerer Arterieller Druck (MAD) beziehungsweise die Dosierung von Katecholaminen für das Herz-Kreislauf-System, Glasgow Coma Scale (GCS) für das zentrale Nervensystem (ZNS) und Kreatinin für die Nieren. Es werden null bis vier Punkte je Organsystem vergeben und summiert. Die Letalität steigt mit der Höhe des SOFA-Scores. Bei über drei Organdysfunktionen wird eine Letalität von über 80 % angegeben. Bei einem SOFA-Score von über 15 eine Letalität von über 90 %.⁸³

Für die vorliegende Arbeit wurde der pathologischste SOFA-Score aus den ersten 24 Stunden des Aufenthaltes auf der Intensivstation verwendet.

Tabelle 1 SOFA-Score modifiziert nach Vincent et al.⁸³

Organsystem und Parameter	0	1	2	3	4
Atmung; PaO₂/FIO₂ (mmHg)	> 400	301–400	201–300	101–200	≤ 100
Gerinnung; Thrombozyten (x10³/mm³)	> 150	101–150	51–100	21–50	≤ 20
Leber; Bilirubin (mg/dl)	> 1,2	1,2–1,9	1,0–5,9	6,0–11,9	≥ 12
Herz-Kreislauf; MAD in mmHg, (Dosierungen in µg/kg/min, Gabe für min. 1 Stunde)	MAD > 70 bzw. keine Hypotension	MAD < 70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1
ZNS; GCS	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Nieren; Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	> 5

2.3. **Charlson Comorbidity Index (CCI)**

Der Charlson Comorbidity Index oder Charlson-Komorbiditätsindex ist ein Messwert zur Beurteilung der Mortalität von Patient*innen anhand von 19 Grunderkrankungen. Folgende Erkrankung werden mit unterschiedlicher Gewichtung miteinbezogen: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Kollagenosen, Gastroduodenale Ulkuskrankheit, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Hemiplegie, Nierenerkrankungen, Tumorerkrankungen, Leukämie, Lymphom, AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). In einer adaptierten Variante wird das Alter ebenfalls berücksichtigt.⁸⁴

Für die vorliegende Arbeit wurde die altersadaptierte Variante des CCI verwendet. Hierfür wurden zusätzlich für 50–59-jährige ein Punkt, 60–69-jährige zwei Punkte, 70–79-jährige drei Punkte, 80–89-jährige vier Punkte und 90–99-jährige fünf Punkte vergeben. Die Punkte wurden addiert und geben unterschiedliche 1-Jahres-Mortalitätsraten. (1JM): null Punkte 12 %, ein bis zwei Punkte 26 %, drei bis vier Punkte 52 %, über fünf Punkte 85 %.

Tabelle 2 Charlson Komorbiditätsindex, altersadaptiert. ⁸⁵

Punkte	Komorbidität
1	Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Kollagenosen, Gastroduodenale Ulkuskrankheit, milde Lebererkrankungen, Diabetes mellitus ohne Komplikationen
2	Diabetes mellitus mit Komplikationen, moderate bis schwere Nierenerkrankungen, Hemiplegie, Leukämie, Lymphome, Tumoren ohne Metastasierung
3	Moderate bis schwere Lebererkrankungen
4	Metastasierte Tumoren, AIDS

2.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Programms „R“ in den Versionen 4.2.1 und 4.2.2 durchgeführt. Neben standardisierten *packages* wurden Folgende für die Überlebenszeitanalysen herangezogen: „Kassambara, A., Kosinski, M., Biecek, P., & Fabian, S. (2017). Package ‘survminer’. *Drawing Survival Curves using ‘ggplot2’ (R package version 03 1)*“ und „Therneau, T. M., & Lumley, T. (2015). Package ‘survival’. *R Top Doc*, 128(10), 28–33“. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Kam es zu fehlenden Daten, wurde der*die Patient*in für das entsprechende Verfahren nicht berücksichtigt.

2.4.1. Patient*innencharakteristika

Die Stichprobe wurde anhand von soziodemographischen und klinischen Daten hinsichtlich der Baseline, des ITS-Überlebens, des Krankenhaus-Überlebens und des 1-Jahres-Überlebens deskriptiv analysiert. Hierfür wurde die Häufigkeit (N), Prozent (%), Minimal- und Maximalwerte (Min/Max), Medium (Med), Interquartilsabstand (IQR), Mittelwert (Mean) und Standardabweichung (std) der folgenden Merkmale beschrieben: Geschlecht (männlich, weiblich), Alter, Grunderkrankung (hämatologische Neoplasien, solide Neoplasien), Stammzelltransplantation (autolog, allogene, keine), Charlson Comorbidity Index (CCI), ITS-Aufnahmegrund (infektiöse Ursache, respiratorisches Versagen, kardiales Versagen, akutes Nierenversagen, Schock, abdomineller Notfall, Blutung, nicht-elektive Operation, neurologischer Notfall), SOFA-Score und ITS-Aufenthalt (Tage).

2.4.2. Univariate Analyse der Mortalitätskorrelation

Um zu untersuchen welche Merkmale einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit haben wurde ein T-Test durchgeführt. Für numerische Werte wurde der Kruskal-Wallis-Test und für kategoriale Werte der Fisher-Exact-Test herangezogen. So wurden verschiedene soziodemographische und klinische Merkmale in Bezug auf die ITS-Mortalität, die KH-Mortalität und die 1-Jahres-Mortalität untersucht: ITS-Hauptaufnahmegrund (infektiöse Ursache, respiratorisches Versagen, kardiales Versagen, akutes Nierenversagen, Schock, abdomineller Notfall, Blutung, nicht-elektive Operation, neurologischer Notfall) und davon im speziellen infektiöse Ursachen, respiratorisches Versagen, kardiales Versagen, Schockform bei ITS-Aufnahme (septischer Schock, kardialer Schock, hämorrhagischer Schock, sonstige Ursachen), hämatologische Neoplasien, Erstdiagnose der Grunderkrankung während des ITS-Aufenthaltes, Grunderkrankung als ITS-Aufnahmegrund, Therapiestatus der Grunderkrankungen (therapienaiv, komplette Remission, Remission, Progression, Rezidiv),

Stammzelltransplantation (autolog, allogene, keine), Geschlecht (männlich, weiblich), Alter, LDH (Laktatdehydrogenase), CRP (C-reaktives-Protein), PCT (Procalcitonin), Laktat, GCS, Therapien bei ITS-Aufnahme: Beatmung, Vasopressoren; Therapie im ITS-Verlauf: Vasopressoren, Highflow Sauerstofftherapie, Non-invasive Beatmung, invasive Beatmung, ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung), Chemotherapie, Immuntherapie, Reanimation, CCI, SOFA-Score.

2.4.3. Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Mortalitätskorrelation

In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde die unabhängige Korrelation verschiedener Variablen und der ITS-, KH- und 1-Jahres-Mortalität untersucht. Um das Problem des multiplen Testens zu lösen, wurden die p-Werte der Variablen aus der univariaten Analyse mittels der Holm-Methode korrigiert. Waren die Variablen danach noch signifikant, wurden sie in das multivariate Modell aufgenommen. Bezogen auf die ITS-Mortalität wurden folgenden Variablen in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossen: Geschlecht, Alter, LDH, Laktat, GCS, Therapie im ITS-Verlauf: Vasopressoren, nicht-invasive Beatmung, invasive Beatmung und Reanimation. Hinsichtlich der KH-Mortalität wurden folgenden Variablen in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossen: Geschlecht, Alter, hämatologische Neoplasien, LDH, Therapie im ITS-Verlauf: Vasopressoren, nicht-invasive Beatmung, invasive Beatmung und Reanimation. Hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität wurden folgenden Variablen in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossen: Geschlecht, Alter und LDH.

2.4.4. Überlebenszeitanalyse / Langzeitüberleben

Die graphische Darstellung der Überlebenszeitanalyse erfolgte in Kaplan-Meier-Kurven für folgenden Subgruppen: Hämatologische Neoplasien versus solide Tumoren. Kreislaufversagen versus kein Kreislaufversagen. Respiratorisches Versagen versus kein respiratorisches Versagen. Akutes Nierenversagen versus kein akutes Nierenversagen. Anzahl der Organdysfunktionen: 0 versus 1 versus 2 oder mehr. Therapiestatus: Progression versus Remission versus Rezidiv versus therapienaiv. Zu jeder Überlebenszeitanalyse wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeit der jeweiligen Patient*innengruppen festzustellen. Als Nullpunkt wurde der Tag der Entlassung von der Intensivstation festgelegt. Bei den Überlebenszeitanalysen der Patient*innen mit Organdysfunktionen wurden folgende Definitionen herangezogen:

Kreislaufversagen wurde definiert durch die Notwendigkeit der Therapie mit intravenösen Vasopressoren.

Respiratorisches Versagen wurde definiert durch die Notwendigkeit der invasiven Beatmung, der nicht-invasiven Beatmung oder die Angabe des respiratorischen Versagens als ITS-Hauptaufnahmegrund.

Nierenversagen wurde definiert durch die Notwendigkeit der Nierenersatztherapie oder die Angabe des akuten Nierenversagens als Hauptaufnahmegrund, in Anlehnung an die Kriterien der KDIGO „Kidney Disease – Improving Global Outcomes“:

„Ein akutes Nierenversagen liegt demnach vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird (ohne Graduierung):

- Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 h;
- Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das 1,5-fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen;
- Abfall der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg Körpergewicht/h in mindestens 6 h.“⁸⁶

3. Ergebnisse

3.1. Patient*innencharakteristika

Es wurden insgesamt 207 Patient*innen in die Studie eingeschlossen, welche 2014 auf der internistischen Intensivstation der Medizinischen Klinik I der Uniklinik Köln behandelt worden waren und die Einschlusskriterien sowie keine der Ausschlusskriterien erfüllten. Ausgeschlossen wurden 22 Patient*innen aufgrund fehlender klinischer Dokumentation und 54 IMC-Patient*innen aufgrund unzureichender intensivmedizinischer Therapie.

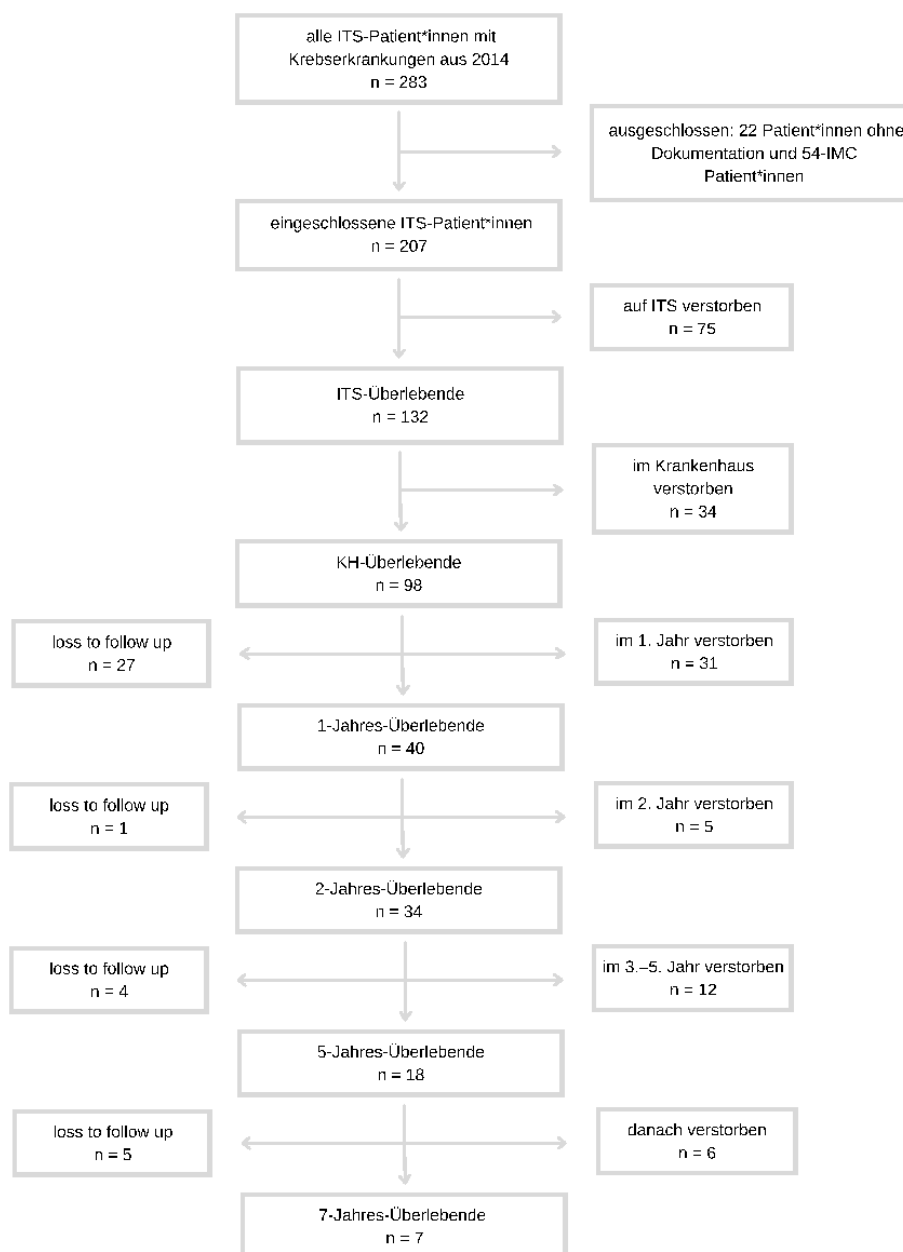


Abbildung 2. Flussdiagramm des Studieneinschlusses und Follow-up nach Aufnahme auf die Intensivstation.

Von den 207 eingeschlossenen Patient*innen waren 63 % männlich und 37 % weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter lag bei 65 Jahren (IQR 52;72). 45 % waren an einer soliden

und 55 % an einer hämatologischen Krebserkrankung erkrankt. Insgesamt hatten 8 % eine autologe Stammzelltransplantation und 15 % eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Der mediane Charlson-Comorbidity-Index lag bei 3 (IQR 2;5). Der häufigste ITS-Hauptaufnahmegrund war das respiratorische Versagen (34 %) gefolgt von: infektiöse Ursachen (25 %), neurologische Notfälle (11 %), kardiales Versagen (10 %), Blutungen (8 %), Operationen (4 %), Schock (4 %), akutes Nierenversagen (2,5 %), abdominelle Notfälle (1,5 %). Der mediane höchste SOFA-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme betrug 10 (IQR 6;13) und der mediane ITS-Aufenthalt 4 Tage (1;11).

Das ITS-, KH- und 1-Jahres-Überleben betrug 63,77 %, 47,34 % und 19,2 % in gleicher Reihenfolge. Das 2- und 5-Jahres-Überleben (in Tabelle 3 nicht aufgeführt) betrug 16,43 % und 8,7 %.

Während zwar insgesamt mehr krebserkrankte Männer intensivmedizinisch behandelt wurden, war das Versterben von Frauen gegenüber Männern sowohl auf der Intensivstation, im Krankenhaus als auch im ersten Jahr geringer.

55 % der Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien überlebten die ITS, 35 % das KH und 16 % das erste Jahr, wohingegen das Überleben unter den Patient*innen mit solidem Krebs mit 74 %, 62 % und 23 % (ITS-Überleben, KH-Überleben, 1-J-Überleben) höher war.

Autolog stammzelltransplantierte Patient*innen überlebten mit 65 %, 47 % und 23 % (ITS-Überleben, KH-Überleben, 1-J-Überleben) häufiger als allogene Stammzelltransplantierte mit 50 %, 22 % und 9 %.

Patient*innen, die aufgrund der beiden häufigsten Hauptaufnahmegründe „Respiratorisches Versagen“ und „Infektiöse Ursachen“ intensivmedizinisch behandelt wurden, überlebten ähnlich häufig die ITS, das KH und das erste Jahr (55 %, 38 % und 14 % vs. 63 %, 43 % und 14 %). Die Patient*innen mit dem dritthäufigsten Hauptaufnahmegrund „Neurologischer Notfall“ überlebten im Vergleich häufiger zu 74 %, 52 % und 17 %. Hiermit im ITS-Überleben vergleichbar sind Patient*innen mit dem vierthäufigsten Hauptaufnahmegrund „Kardiales Versagen“, die zu 75 % die ITS überlebten. Das KH-Ü und 1-J-Ü war im Vergleich höher bei 67 % und 33 %. Patient*innen mit dem fünfhäufigsten Hauptaufnahmegrund „Blutung“ überlebten zwar vergleichbar häufig zu 59 % die ITS, zu 47 % das KH, jedoch mit 12 % am seltensten das erste Jahr. Am häufigsten überlebten Patient*innen nach nicht-elektiven Operationen die ITS, das KH und das erste Jahr (74 %, 52 % und 17 %).

Sowohl der CCI als auch der SOFA-Score ändern sich unter den jeweiligen Überlebenden nur geringfügig.

Die mediane Dauer des ITS-Aufenthaltes war unter den ITS- und KH-Überlebenden mit drei Tagen kürzer und unter den 1-Jahres-Überlebenden, jedoch mit fünf Tagen länger im Vergleich zur gesamten Kohorte mit vier Tagen.

Eine übersichtliche Darstellung der angegebenen Ergebnisse ist in Tabelle 3 zu finden.

Tabelle 3 Patient*innencharakteristika der gesamten Kohorte, ITS-Überlebende, KH-Überlebende und 1-Jahres-Überlebende. Prozentwerte zeilenweise.

Variable	Baseline n (%)	ITS-Überleben n (%)	KH-Überleben n (%)	1-Jahres-Überleben n (%)
Gesamt	207 (100 %)	132 (63,77 %)	98 (47,34 %)	40 (19,32 %)
Geschlecht				
männlich	131 (63,29 %)	75 (57,25 %)	56 (42,75 %)	21 (16,03 %)
weiblich	76 (36,71 %)	57 (75,00 %)	42 (55,26 %)	19 (25,00 %)
Alter (Jahre)				
Min / Max	19 / 87	19 / 85	19 / 85	24 / 84
Med [IQR]	65 [52;72]	66.0 [53;73]	66 [53;72]	67 [50;72]
Mean (std)	61 (14)	61 (15)	61 (15)	61 (15)
Grunderkrankung				
Solide Neoplasien	94 (45,41 %)	70 (74,47 %)	58 (61,70 %)	22 (23,40 %)
Hämatologische Neoplasien	113 (54,59 %)	62 (54,87 %)	40 (35,40 %)	18 (15,93 %)
Stammzell-transplantation				
Autolog	17 (8,21 %)	11 (64,71 %)	8 (47,06 %)	5 (29,41 %)
Allogen	32 (15,46 %)	16 (50,00 %)	7 (21,88 %)	3 (9,38 %)
CCI				
Min / Max	0 / 10	0 / 9	0 / 9	0 / 9
Med [IQR]	3 [2;5]	4 [2;5]	4 [2;5]	3 [2;5]
Mean (std)	4 (2)	4 (2)	4 (2)	4 (2)
ITS-Aufnahmegrund				
Infektion	51 (24,64 %)	32 (62,75 %)	22 (43,14 %)	7 (13,73 %)
Respiratorisches Versagen	71 (34,30 %)	39 (54,93 %)	27 (38,03 %)	10 (14,08 %)
Kardiales Versagen	21 (10,14 %)	16 (76,19 %)	14 (66,67 %)	7 (33,33 %)
Akutes Nierenversagen	5 (2,42 %)	3 (60 %)	3 (60 %)	1 (20 %)
Schock	8 (3,86 %)	5 (62,50 %)	5 (62,50 %)	3 (37,50 %)
Abdomineller Notfall	3 (1,45 %)	3 (100 %)	1 (33,33 %)	1 (33,33 %)
Blutung	17 (8,21 %)	10 (58,82 %)	8 (47,06 %)	2 (11,76 %)
Operation (nicht elektiv)	8 (3,86 %)	7 (87,50 %)	6 (75 %)	5 (62,50 %)
Neurologischer Notfall	23 (11,11 %)	17 (73,91 %)	12 (52,17 %)	4 (17,39 %)
SOFA Score				
Min / Max	0 / 21	0 / 15	0 / 16	1.0 / 15
Med [IQR]	10 [6;13]	8 [5;11]	8 [5;11]	9 [6;11]
Mean (std)	10 (4)	8 (4)	8 (4)	8 (4)
N (NA)	154 (53)	92 (40)	66 (32)	25 (15)
ITS-Aufenthalt (Tage)				
Min / Max	0 / 92	0 / 92	0 / 92	0 / 66
Med [IQR]	4 [1;11]	3 [1;10]	3 [1;9]	5 [1;9]
Mean (std)	9 (14)	9 (14)	8 (14)	9 (13)

3.2. Univariate Analyse der Mortalitätskorrelation

Die univariate Analyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der ITS-Mortalität und respiratorischem Versagen als ITS-Hauptaufnahmegrund, Geschlecht, LDH, PCT, Laktat, GCS, Beatmung bei ITS-Aufnahme, intravenöser Therapie mit Katecholaminen bei ITS-Aufnahme, Therapie im ITS-Verlauf mit Vasopressoren, nicht-invasiver Beatmung, invasiver Beatmung, Nierenersatz und ECMO sowie Reanimation und SOFA-Score.

Die KH-Mortalität korrelierte signifikant mit dem respiratorischen Versagen und infektiösen Ursachen als ITS-Hauptaufnahmegründe, Erstdiagnose während des ITS-Aufenthaltes, Stammzelltransplantationen, LDH, CRP, Laktat, GCS, Beatmung bei Aufnahme, Therapie im ITS-Verlauf mit Vasopressoren, nicht-invasiver Beatmung, invasiver Beatmung und Reanimation.

Die 1-Jahres-Mortalität korrelierte signifikant mit infektiösen Ursachen als ITS-Hauptaufnahmegrund, LDH, CRP, Therapie im ITS-Verlauf mit Vasopressoren und invasiver Beatmung. Eine übersichtliche Darstellung ist in Tabelle 4 zu finden.

Tabelle 4 Univariate Analyse: Korrelation verschiedener Variablen mit der ITS-Mortalität, der KH-Mortalität und der 1-Jahres-Mortalität, Für numerische Werte wurde der Kruskal-Wallis-Test und für kategoriale Werte der Fisher-Exact-Test herangezogen. Statistisch signifikante Werte sind grau hinterlegt.

	ITS-M	KH-M	1-Jahr-M
Variable	p-Wert	p-Wert	p-Wert
ITS-Hauptaufnahmegrund	0,4218578	0,2217933	0,0174282
Infektiöse Ursache	0,0821058	0,0255667	0,0195733
Respiratorisches Versagen	0,0036574	0,0082243	0,1090059
Kardiales Versagen	0,7281299	1,0000000	0,4000161
Akutes Nierenversagen	0,1866497	0,6713832	0,4693397
Schockform	0,8735398	0,6847791	0,3343430
Hämatologische Neoplasien	0,0056783	0,0002764	0,2845650
Erstdiagnose auf ITS	0,3602514	0,0267926	0,0638677
Grunderkrankung als ITS-Hauptaufnahmegrund	0,5900861	0,7996394	0,7484407
Therapie Status	0,9226140	0,3584120	0,0836478
Stammzelltransplantation (autolog und allogene)	0,2857239	0,0113825	0,2472597
Geschlecht	0,0161072	0,1129565	0,2030583
Alter	0,2522526	0,4772323	0,5666088
LDH	0,0000011	0,0000009	0,0000274
CRP	0,0936280	0,0198769	0,0041999
PCT	0,0023161	0,1191670	0,2875579
Laktat	0,0005801	0,0109511	0,1866133
GCS	0,0003455	0,0209701	0,5187504
Therapie bei ITS-Aufnahme			
Beatmung	0,0039690	0,0191215	0,5024898
Vasopressoren	0,0175916	0,2633949	0,9143138
Therapie im ITS-Verlauf			
Vasopressoren	8,64E-08	0,0002551	0,0465219
Highflow Sauerstofftherapie	1,0000000	0,6058098	0,1290781
Nicht-invasive Beatmung	0,0018361	0,0014503	0,1649751
Invasive Beatmung	1,06E-11	0,0000297	0,0499363
Nierenersatztherapie	0,0439514	0,4446061	0,6286594
ECMO	0,0055837	0,0609348	0,5895134
Chemotherapie	0,3253869	0,2507957	0,4540207
Immuntherapie	0,0737020	0,5028513	0,2124867
Reanimation	0,0009075	0,0064496	0,0719762
CCI (altersadaptiert)	0,0785324	0,2512034	0,9168144
SOFA-Score	0,0262696	0,3787361	0,6220565

3.3. Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Mortalitätskorrelation

Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten, unabhängigen positiven Einfluss der Variablen invasive Beatmung, Laktat, nicht-invasive Beatmung auf ITS-Mortalität. Einen signifikanten, unabhängigen, positiven Einfluss auf die KH-Mortalität zeigten die Variablen LDH, hämatologische Krebserkrankung als Grunderkrankung, nicht-invasive Beatmung und invasive Beatmung.

Einen signifikanten, unabhängigen, positiven Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität zeigte die Variable LDH.

Eine übersichtliche Darstellung ist in Tabelle 5., 6. und 7. zu finden.

Tabelle 5 Multivariate logistische Regressionsanalyse: unabhängige Korrelation verschiedener Variablen mit der ITS-Mortalität. Statistisch signifikante Werte sind grau hinterlegt.

Variable	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-1,2278946	1,086237	-1,13	0,2583	
Geschlecht	-0,2499878	0,428124	-0,584	0,55928	
Alter	-0,0271024	0,013997	-1,936	0,05283	.
LDH	0,00053	0,000279	1,9	0,0574	.
Laktat	0,19975	0,076331	2,617	0,00887	**
GCS	-0,0119764	0,041024	-0,292	0,77034	
Therapie im ITS-Verlauf					
Vasopressoren	0,052083	0,543944	0,096	0,92372	
Nicht-invasive Beatmung	1,115376	0,507183	2,199	0,02787	*
Invasive Beatmung	1,590114	0,554987	2,865	0,00417	**
Reanimation	0,343001	0,576561	0,595	0,5519	

Abkürzungen und Übersetzungen: Intercept = Konstante/Referenzpunkt, Estimate = Effekt des Koeffizienten, Std. Error = Standardfehler, z value = standardisierte Zufallsvariable, Pr(>|z|) = p-Wert, die Sterne (*,**) deuten auf das Signifikanzniveau hin.

Tabelle 6. Multivariate logistische Regressionsanalyse: unabhängige Korrelation verschiedener Variablen mit der KH-Mortalität. Statistisch signifikante Werte sind grau hinterlegt.

Variable	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-1,6410171	0,873875	-1,878	0,0604	.
Geschlecht	-0,1167042	0,369286	-0,316	0,75198	
Alter	-0,0062917	0,012159	-0,517	0,60485	
Hämatologische Neoplasien	0,775759	0,366131	2,119	0,03411	*
LDH	0,001605	0,000566	2,835	0,00459	**
Therapien im ITS-Verlauf					
Vasopressoren	0,011359	0,44717	0,025	0,97973	
Nicht-invasive Beatmung	1,10928	0,495864	2,237	0,02528	*
Invasive Beatmung	0,89249	0,437914	2,038	0,04154	*

Abkürzungen und Übersetzungen: Intercept = Konstante/Referenzpunkt, Estimate = Effekt des Koeffizienten, Std. Error = Standardfehler, z value = standardisierte Zufallsvariable, $\Pr(>|z|)$ = p-Wert, die Sterne (*,**) deuten auf das Signifikanzniveau hin.

Tabelle 7. Multivariate logistische Regressionsanalyse: unabhängige Korrelation verschiedener Variablen mit der 1-Jahres-Mortalität. Statistisch signifikante Werte sind grau hinterlegt.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	0,162954	1,053025	0,155	0,87702	
Geschlecht	-0,12925	0,42447	-0,304	0,76075	
Alter	-0,00845	0,014494	-0,583	0,55988	
LDH	0,003002	0,001096	2,738	0,00617	**

Abkürzungen und Übersetzungen: Intercept = Konstante/Referenzpunkt, Estimate = Effekt des Koeffizienten, Std. Error = Standardfehler, z value = standardisierte Zufallsvariable, $\Pr(>|z|)$ = p-Wert, die Sterne (*,**) deuten auf das Signifikanzniveau hin.

3.4. Überlebenszeitanalyse

Zur graphischen Darstellung der Überlebenszeitanalyse wurden Kaplan-Meier-Kurven herangezogen. Der Startpunkt 0 der jeweiligen Kurven war der Tag der Entlassung der Intensivstation. Das Ereignis „Tod“ wurde mit der Ziffer 1 kodiert. Alle Patient*innen, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten oder aufgrund eines Loss-to-follow-up ausschieden, wurden mit der Ziffer 0 kodiert.

3.4.1. Langzeitüberleben der Patient*innen mit hämatologischen versus soliden Krebserkrankungen

Patient*innen mit soliden Krebserkrankungen zeigten im ersten Jahr eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (p -Wert 0,03431) als Patient*innen mit hämatologischen Krebserkrankungen. Über den weiteren Beobachtungszeitraum glichen sich die Wahrscheinlichkeiten an und waren nicht mehr signifikant.

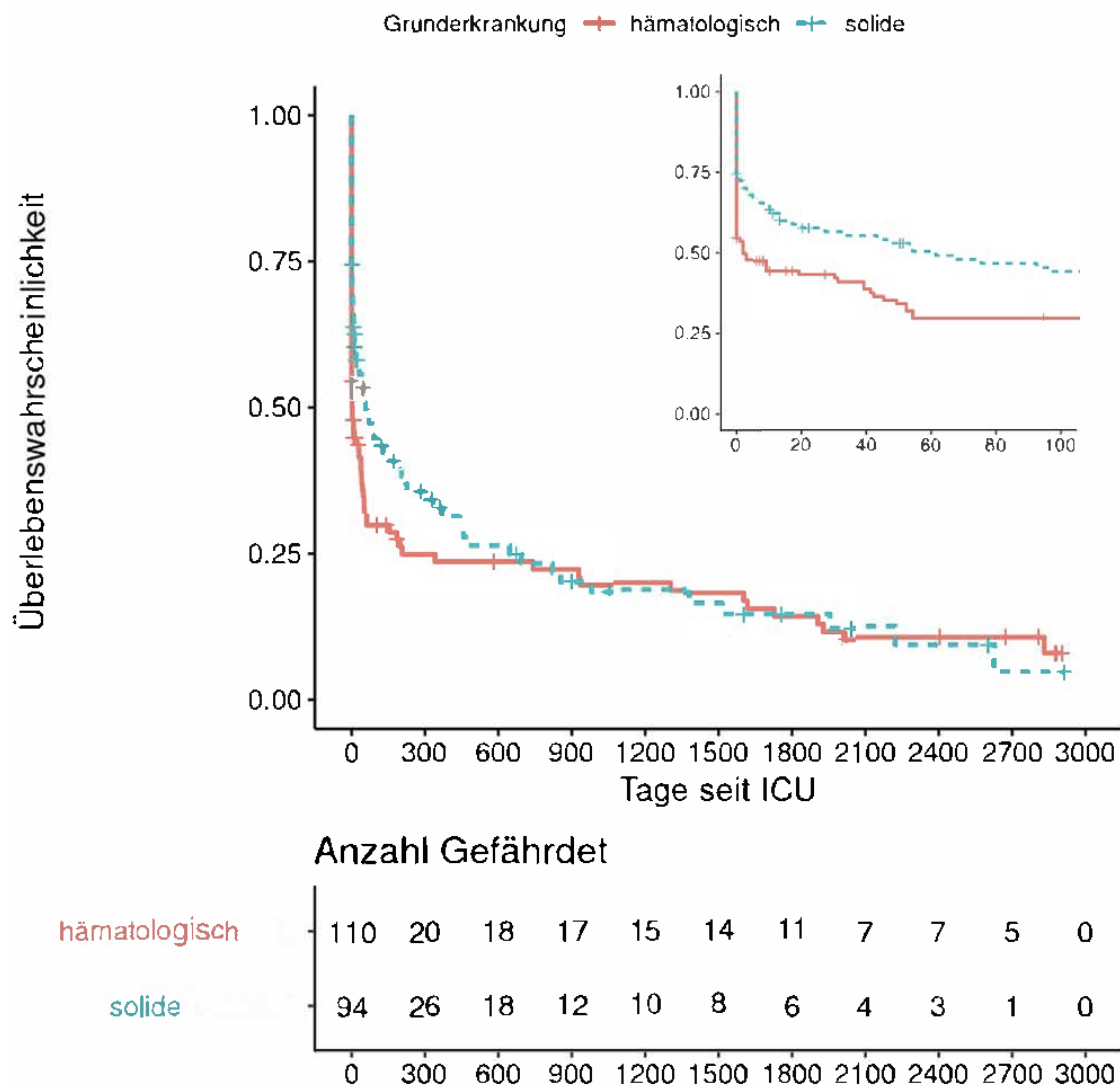


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit hämatologischen und soliden Krebserkrankungen.

3.4.2. Langzeitüberleben der Patient*innen mit Kreislaufversagen versus kein Kreislaufversagen

Die Überlebenszeitkurven der Patient*innen mit und ohne Kreislaufversagen zeigten einen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,00388) über den gesamten Beobachtungszeitraum. Patient*innen ohne Kreislaufversagen zeigten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Dieser Unterschied machte sich insbesondere in den ersten zwei Jahren nach ITS-Entlassung bemerkbar.

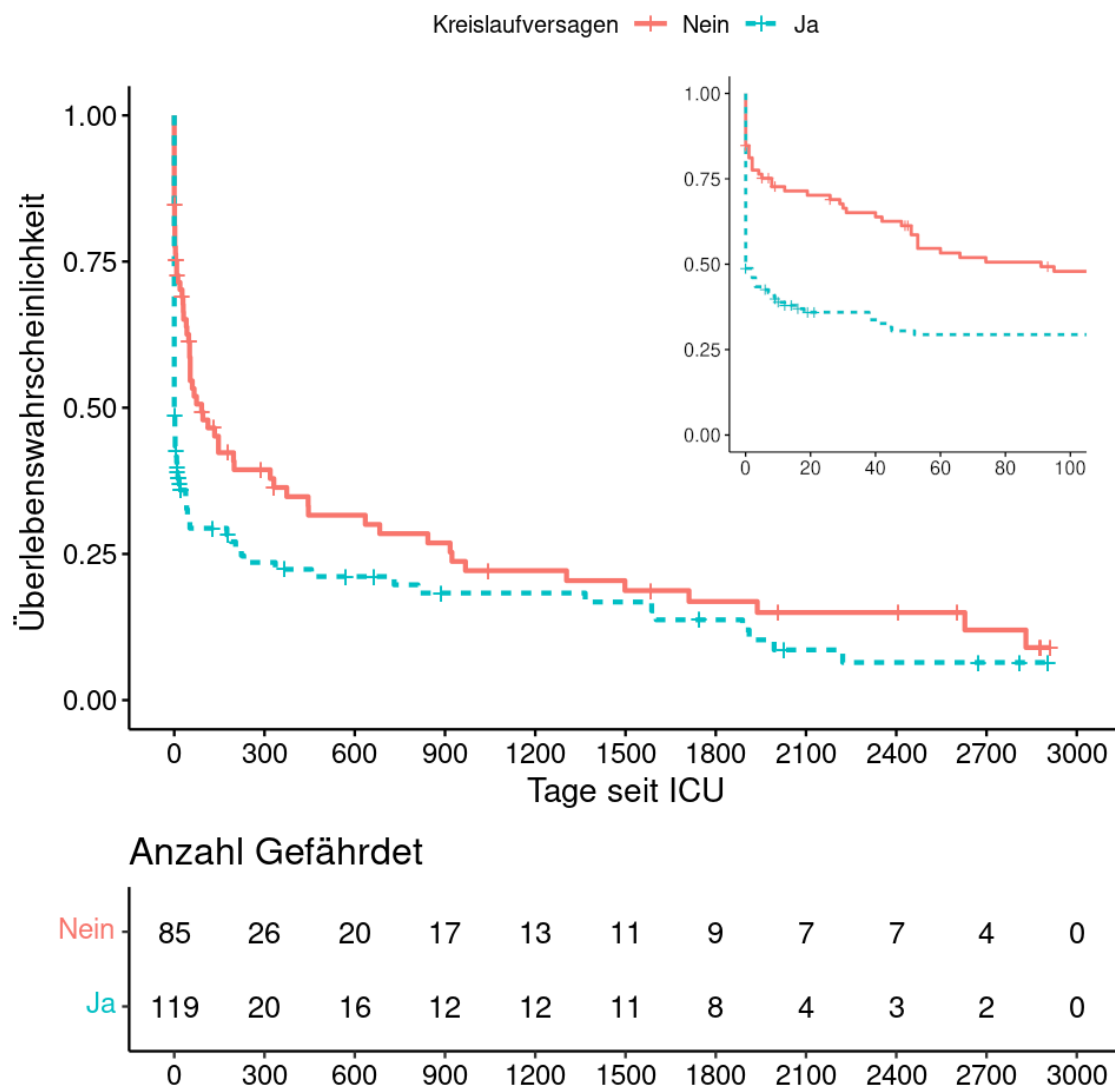


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit und ohne Kreislaufversagen während der intensivmedizinischen Therapie.

3.4.3. Langzeitüberleben der Patient*innen mit respiratorischem Versagen versus kein respiratorisches Versagen

Die Überlebenszeitkurven der Patient*innen mit und ohne respiratorischem Versagen zeigten einen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,00538) über den gesamten Beobachtungszeitraum. Patient*innen ohne respiratorisches Versagen zeigten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Nachdem insbesondere über das erste Jahr nach ITS-Entlassung eine Divergenz der Kurven zu beobachten war, verliefen sie danach gleichförmig.

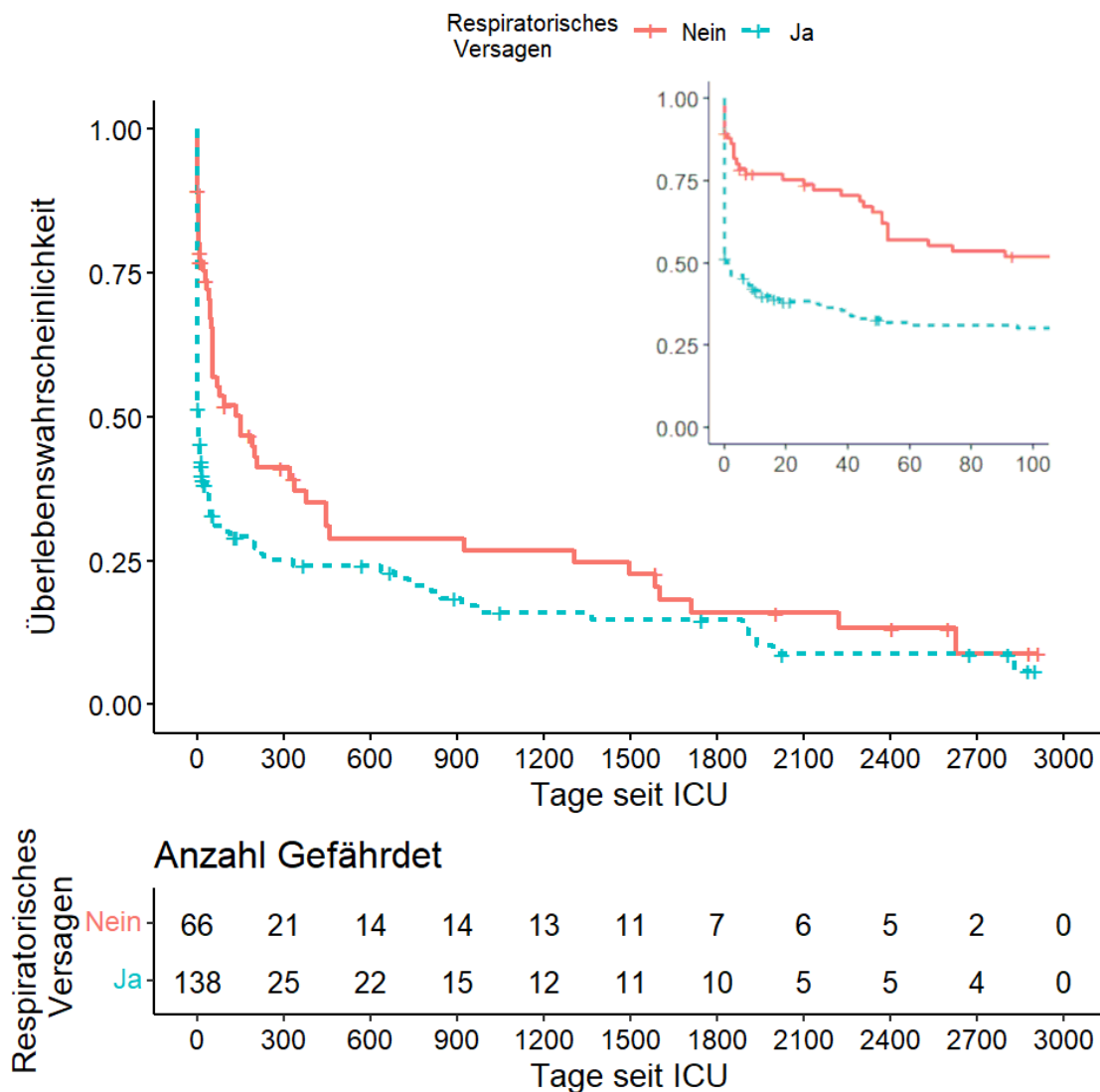


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit und ohne respiratorischem Versagen während der intensivmedizinischen Therapie.

3.4.4. Langzeitüberleben der Patient*innen mit akutem Nierenversagen versus ohne akutem Nierenversagen

Die Überlebenszeitkurven der Patient*innen mit und ohne akutem Nierenversagen zeigten einen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,031701) über den gesamten Beobachtungszeitraum. Patient*innen ohne akutem Nierenversagen zeigten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Nach einem Jahr erreichte die Divergenz der Kurven ihr Maximum und es kam fortan zu einem gleichförmigen Verlauf.

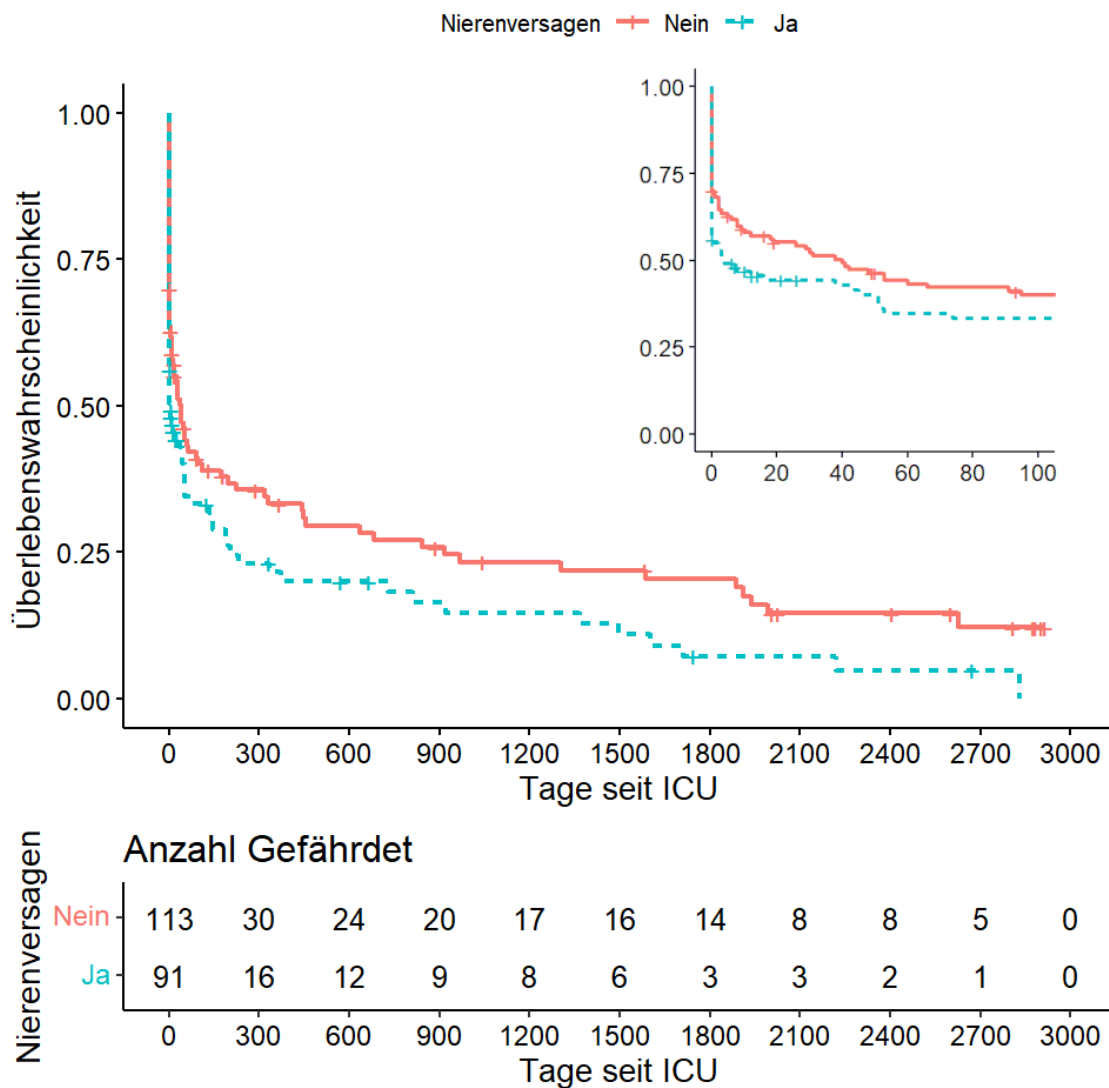


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit und ohne akutem Nierenversagen während der intensivmedizinischen Therapie.

3.4.5. Langzeitüberleben der Patient*innen mit unterschiedlicher Anzahl von Organdysfunktionen im Vergleich

Die Überlebenszeitkurven der Patient*innen ohne Organdysfunktion, mit einer Organdysfunktion und mit zwei oder mehr Organdysfunktionen zeigten einen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,00062). Insbesondere über die ersten zwei Jahre zeichnete sich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ab, je weniger Organsysteme betroffen waren. Am stärksten divergieren die Kurven dabei in den ersten 50 Tagen nach ITS-Entlassung.

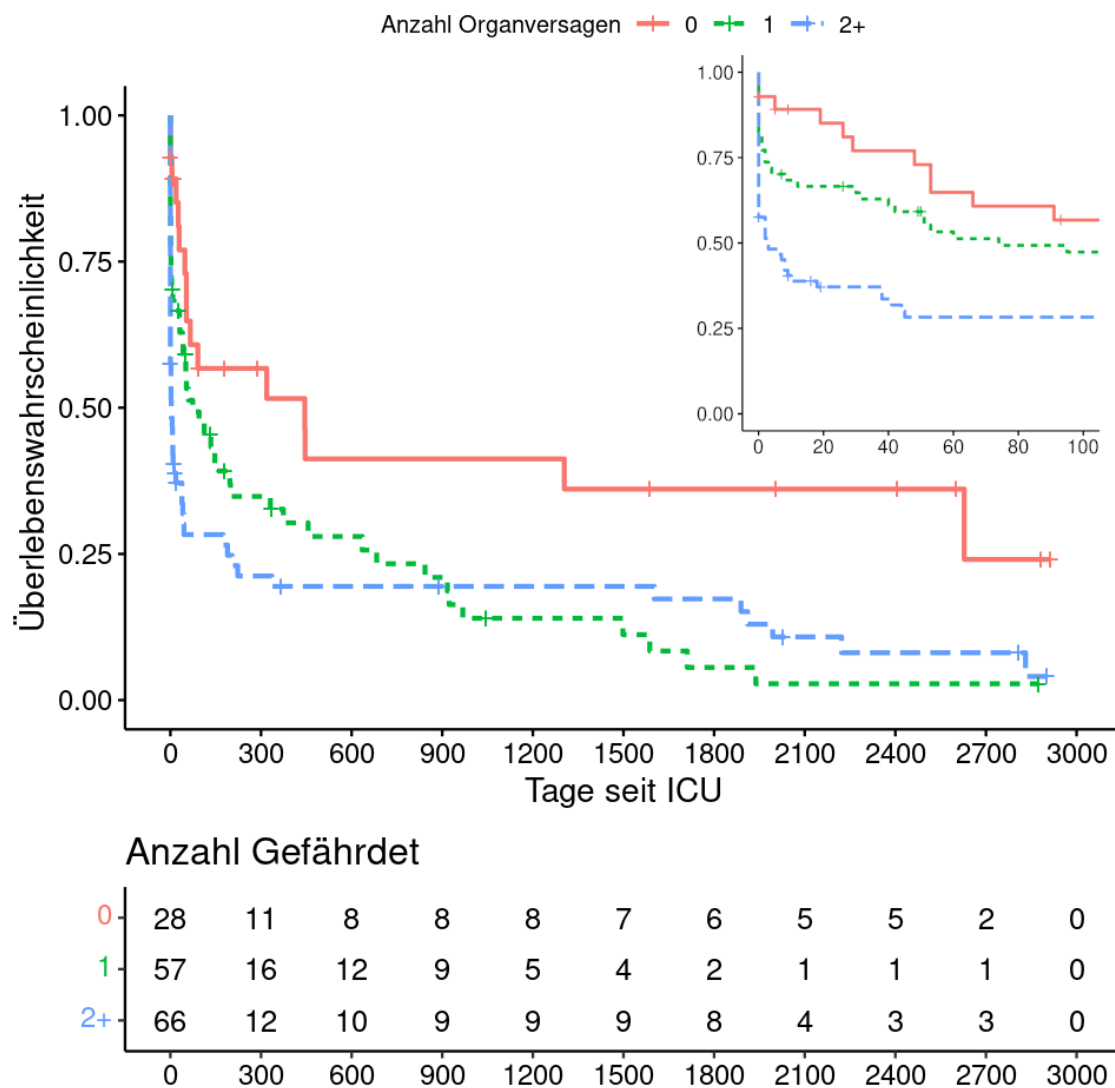


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit 0, 1 und 2 oder mehr Organdysfunktionen.

3.4.6. Langzeitüberleben der Patient*innen nach Therapiestatus:

Progression versus Remission versus Rezidiv versus Therapienaiv

Die Überlebenszeitkurven der Patient*innen im Therapiestatus Progression, Remission, Rezidiv und Therapienaiv zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme zeigten keinen signifikanten Unterschied über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen mit Progression und Rezidiv der Grunderkrankung war vergleichbar. Therapienaive Patient*innen hatten im Vergleich dazu insbesondere in den ersten 40 Tagen eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit. Dieser Effekt egalisierte sich im Laufe des ersten Jahres und glich sich dann dem Outcome der Patient*innen in Progression und Rezidiv an. Eine im Vergleich höhere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten Patient*innen in Remission über den gesamten Beobachtungszeitraum.

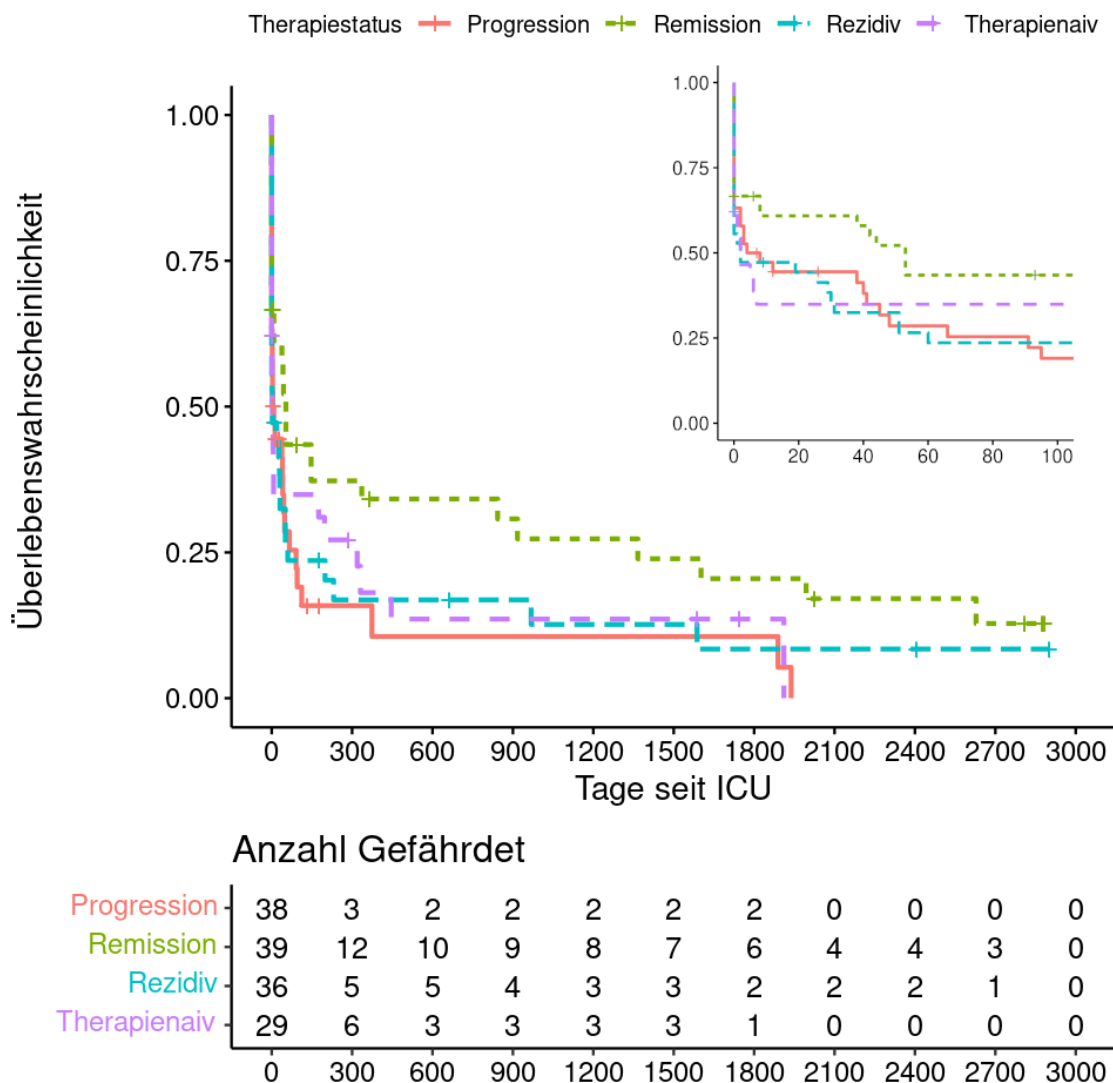


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit Therapiestatus in Progression, Remission, Rezidiv und Therapienaiv zum Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es zum einen das Kurz- und Langzeitüberleben von Krebspatient*innen nach einer intensivmedizinischen Behandlung zu untersuchen, zum anderen Faktoren zu ermitteln, die mit einer erhöhten Mortalität korrelieren. Von besonderem Interesse war zudem die Gegenüberstellung der Überlebenszeitanalysen der Patient*innen mit hämatologischen und soliden Krebserkrankungen, der Patient*innen in unterschiedlichen Therapiestadien sowie Patient*innen mit unterschiedlicher Art und Anzahl von Organversagen. Dabei sollte gezeigt werden, ob der Intensivaufenthalt auch einen Einfluss auf das Langzeitüberleben von Krebspatient*innen hat oder nur auf die Kurzzeitmortalität.

Diese Ziele konnten erreicht werden. Nachdem rein deskriptiv das ITS-, KH- und 1-Jahres-Überleben der Patient*innen anhand verschiedener Merkmale aufgezeigt wurde, konnten in einer univariaten Analyse signifikante Korrelationen mehrerer Variablen mit der ITS-, KH-, und 1-Jahres-Mortalität beobachtet werden und in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell wiederum unabhängige Korrelationen gezeigt werden. In Überlebenszeitanalysen über mindestens sieben Jahre nach ITS-Aufenthalt konnten Patient*innen mit hämatologischen und soliden Krebserkrankungen, Patient*innen mit unterschiedlicher Art und Anzahl von Organdysfunktionen sowie Patient*innen in verschiedenen Therapiestadien gegenübergestellt werden und hinsichtlich des Effekts der intensivmedizinischen Behandlung auf das Kurz- und Langzeitüberleben untersucht werden.

4.1. Diskussion und Limitationen von Material und Methoden

Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie haben sich insbesondere im Hinblick auf jene Studien bewährt, welche ein erheblich besseres Überleben von Krebspatient*innen nach ITS-Behandlung aufgrund von elektiven Operationen beschrieben. So konnte hier durch den Ausschluss dieser Patient*innengruppe eine Verzerrung der Überlebensraten zum Positiven verhindert werden.^{45,54,63,87,88}

Der Ausschluss elektiv operierter Patient*innen begrenzte zugleich die Anzahl an krebskranker ITS-Patient*innen, welche 2014 in der Uniklinik behandelt wurden und somit für den Nachbeobachtungszeitraum zur Verfügung standen. So beschränkte sich die Anzahl an Proband*innen auf 207, was weniger als der vergleichbaren Literatur entspricht.^{45,46,49–51,63,70,87,89} Einen zusätzlich limitierenden Faktor auf die Anzahl der Proband*innen hatte die ausschließliche Erhebung der Daten durch eine Doktorandin. Dadurch konnte jedoch ein positiver Effekt auf die Qualität der Daten erzielt werden, indem die Beeinträchtigung der Ergebnisse durch persönliche Präferenzen verschiedener Personen in der Auswertung minimiert wurde. Ob die Ergebnisse einer monozentrischen, retrospektiven Studie aus einem hochspezialisierten Zentrum auf die breite Bevölkerung übertragen werden können, bleibt fraglich. Gleichzeitig ist insbesondere die Behandlung

hämatologisch erkrankter Krebspatient*innen in der Regel hochspezialisierten Zentren vorbehalten, sodass hier eine vergleichbare Patient*innenklientel abgebildet werden kann. Eine weitere Besonderheit, die nicht überall gegeben ist, ist die Leitung der beteiligten Internistischen Intensivstation durch die Hämatologie und Medizinische Onkologie. Das bedeutet eine 24-stündige (Hintergrund-)Betreuung durch eine*n Facharzt*ärztin der Hämatologie und Medizinischen Onkologie mit der Zusatzweiterbildung in Intensivmedizin. Hinzu erfolgt eine weitere ärztliche Betreuung durch Weiterbildungsassistent*innen der verschiedenen internistischen Fächer, was die intensivmedizinische Versorgung durch unterschiedliche Perspektiven bereichert.

Statistische Limitationen dieser Arbeit liegen in dem Fakt, dass die Untersuchung von signifikanten Unterschieden der Daten nur Korrelationen nahelegen und nicht ohne weiteres auf Kausalitäten schließen lassen dürfen.

Methodische Stärken wurden dadurch erzielt, dass nichtparametrische Tests für die univariate Analyse herangezogen wurden und somit keine Normalverteilung vorausgesetzt werden musste. Zudem wurde dem Problem des multiplen Testens durch die Korrektur der p-Werte mit der Holm-Methode entgegengewirkt.

Die Überlebenszeitkurven und deren p-Werte stellen eine besondere Stärke dieser Arbeit dar, da sie durch den Einfluss vieler Informationen den Zusammenhang zwischen den Variablen und der Überlebenswahrscheinlichkeit verlässlich wiedergeben.

4.2. Ergebnisse Patient*innencharakteristika

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen ein Kollektiv von 36,7 % weiblichen und 63,29 % männlichen Patient*innen mit einem medianen Alter von 65 Jahren. In vergleichbaren großen europäischen Studien machten Frauen ebenfalls einen Anteil von 37,5 % bis 41,5 % der Patient*innen aus und das mediane Alter bewegte sich gleichfalls zwischen 55 und 66 Jahren.^{49–51,63,87} 54,6 % der Patient*innen dieser Arbeit litten an einer hämatologischen und 45,41 % an einer soliden Krebserkrankung. In einer Studie von Zee et al., welche die 1-Jahres-Mortalität von Krebspatient*innen nach ungeplanter Aufnahme auf die Intensivstation untersuchten und dafür alle ITS-Aufnahmen in den Niederlanden zwischen 2008 und 2017 analysierten, stellte sich dieses Verhältnis deutlich anders dar: 22,56 % der Krebspatient*innen waren hämatologisch und 77,55 % an einem soliden Tumor erkrankt.⁵¹ Auch Taccone et al. schlossen in ihre Analyse von 3147 Personen nur zu 15 % Patient*innen mit hämatologischen und 85 % mit soliden Neoplasien ein.⁶³ Die Unterschiede der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu denen anderer Studien kann darauf zurückgeführt werden, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische Studie handelt, die an einem hochspezialisierten deutschen Universitätsklinikum durchgeführt wurde. Somit sind die Ergebnisse nicht bedingungslos auf die Allgemeinheit zu übertragen, leisten

dennoch einen wertvollen Beitrag zur klinischen Entscheidungsfindung, insbesondere für andere Zentren und Universitätskliniken.

Der mediane CCI der Patient*innen liegt bei drei und damit ähnlich dem einer Arbeit von Azoulay et al., welche den medianen CCI mit vier angegeben haben und somit ähnlich vorerkrankte Patient*innen analysierten.⁴⁹

Viele nationale und internationale Studien machten bereits das respiratorische Versagen als den häufigsten ITS-Hauptaufnahmegrund aus.^{49,68,90} Die vorliegenden Ergebnisse schließen sich dem an, wenngleich sie mit 34,3 % weit unter den bis zu 60 % mancher Arbeiten liegen. 24,6 % der Patient*innen wurden aufgrund einer „infektiösen Ursache“ intensivmedizinisch behandelt. Diese Angabe lässt sich schwer mit der Literatur vergleichen, da sie so als Kategorie in anderen Arbeiten nicht genannt wird. Wiederholt wird hier vielmehr die Sepsis als Hauptaufnahmegrund untersucht, welche bei bis zu 50 % der Patient*innen zu einer ITS-Aufnahme führt.^{50,91} Die Sepsis wiederum wurde als solches in der vorliegenden Studie nicht als Hauptaufnahmegrund erhoben, wenngleich sie von der Angabe „infektiöse Ursachen“ inkludiert wird. Die Erhebung der Variable „Sepsis“ ist für zukünftige Arbeiten zu überdenken. 11,1 % der Patient*innen wurden aufgrund von neurologischen Notfällen auf die Intensivstation aufgenommen, was in der Literatur wiederholt als führender Grund für die intensivmedizinische Therapie genannt wird und auch in zwei Arbeiten von Garcia Borrega et al. über stammzelltransplantierte Patient*innen in der Intensivmedizin in 11,4 % bis 18,6 % der Fälle aufgetreten war.^{92–95} Auffallend selten tritt das akute Nierenversagen als ITS-Hauptaufnahmegrund in der vorliegenden Studie mit 2,42 % auf. Die Angaben hierzu variieren in anderen Studien stark und werden mit 1,6 % bis 30,5 % angegeben.^{49,51,96}

Die Unterschiede dieser Angaben der verschiedenen Arbeit liegen womöglich an unterschiedlichen Studiendesigns. Außerdem kann es durch unterschiedliche Definitionen und Unterschiede in der Erhebung, wie Einfach- oder Mehrfachnennung der Aufnahmegründe, zu Differenzen in den Studien kommen. Zusammenfassend ähnelt das Patient*innenkollektiv dieser Studie vergleichbaren Arbeiten bezüglich des Alters, des Geschlechts sowie der Vorerkrankungen und insbesondere darin, dass das respiratorische Versagen gefolgt von infektiösen Ursachen beziehungsweise der Sepsis besonders häufig zur intensivmedizinischen Aufnahme von Krebspatient*innen führt.

Die Ergebnisse dieser Studie zum Outcome zeigen ein ITS-Überleben von 64 % und ein KH-Überleben von 47 %, was vergleichbar mit nationalen und internationalen Studien ist. Das 1-Jahres-Überleben lag bei 19 % und war damit geringer im Vergleich zu einigen bisherigen Untersuchungen. Das 2- und 5-Jahres-Überleben (in Tabelle 3 nicht aufgeführt) betrug 16,43 % und 8,7 %, was so bisher nicht in anderen Studien untersucht wurde. Andere Arbeiten, die Überlebensraten analysierten, sind zum einen de Vries et al., die in einer

großen retrospektiven Kohortenstudie ITS-Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien und Organversagen untersuchten und ein 28-Tage-Überleben von 56 %, 3-Monats-Überleben von 48 % und 1-Jahres-Überleben von 38 % herausfanden.⁵⁰ Azoulay et al. kamen in ihrer ebenfalls retrospektiven und multizentrischen Kohortenstudie um hämatologische ITS-Patient*innen auf ein Krankenhaus-Überleben von 60,7 %, ein 90-Tages-Überleben von 52,5 % und ein 1-J-Überleben von 43,3 %.⁴⁹ Wohlgemerkt unterscheiden sich beide Arbeiten im multizentrischen Design und dem Einschluss ausschließlich hämatologisch erkrankter ITS-Patient*innen von der vorliegenden Studie. Das deutlich niedrigere 1-Jahres-Überleben der vorliegenden Ergebnisse kann aufgrund der regionalen Unterschiede zustande gekommen sein. Die genannten Studien wurden an universitären Krankenhäusern in Frankreich, Belgien und den Niederlanden durchgeführt. Darüber hinaus beschäftigte sich die vorliegende Arbeit mit weitaus kleineren Fallzahlen, was ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben kann. Zudem schlossen Azoulay et al. keine Patient*innen aus, die nach elektiven Operationen intensivmedizinisch behandelt wurden, was, wie bereits beschrieben, zu einem besseren Outcome führen kann. Viele weitere Studien untersuchten die Mortalitätsraten anstelle der Überlebensraten. Ein Vergleich beider Werte ist mit Vorsicht zu ziehen, da immer der Umgang mit fehlenden Daten bedacht werden muss und nicht ohne weiteres von Mortalität auf Überleben geschlossen werden kann. Taccone et al. führten eine multizentrische Beobachtungsstudie auf 198 Intensivstationen in 24 europäischen Ländern durch. Sie gaben eine ITS- und KH-Mortalität von 20 % und 27 % für Patient*innen mit solidem Tumor sowie 42 % und 58 % für Patient*innen mit hämatologischer Neoplasie an.⁶³ Bos et al. untersuchten Charakteristika und Outcome von Krebspatient*innen nach ungeplanter ITS-Aufnahme in einer niederländischen Studie. Sie gaben eine ITS- und Krankenhaus-Mortalität von 30,4 % und 44,6 % an.⁸⁷ In einer neuen niederländischen Studie untersuchten Zee et al. das Outcome von ITS-Patient*innen über mehrere Jahre. Die ITS-, KH- und 1-Jahres-Mortalität der Patient*innen mit soliden Tumoren lag bei 28,6 %, 20 % und 46,2 %, der Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien bei 13,6 %, 37,9 % und 60,1 %.⁵¹ Auch wenn die Überlebens- und Mortalitätsraten der einschlägigen Literatur variiert und teils über oder unter den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit liegen, befinden sich die Daten dieser Studie im Hinblick auf eine Review von Shimabukuro-Vornhagen et al. aus dem Jahr 2016, in der die Entwicklung des Überlebens von Krebspatient*innen nach ITS-Therapie zwischen 1980 und 2015 analysiert wurde, insgesamt im Durchschnitt.⁴⁴

Das ITS-, KH- und 1-Jahres-Überleben unser Patient*innen nach autologer Stammzelltransplantation von 64,7 %, 47,1 % und 29,4 % fällt geringer aus als die Ergebnisse einer Studie von Garcia Borrega et al. aus 2022, welche in einer retrospektiven Studie die Daten von 79 Patient*innen nach autologer Stammzelltransplantation analysierten,

die zwischen Konditionierung und Tag 30 nach der autologen Stammzelltransplantation auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten. Das ITS-, KH- und 1-Jahres-Überleben in der Arbeit der Kolleg*innen betrug 77,2 %, 77,2 % und 60,3 %. Da beide Arbeiten im selben Zentrum durchgeführt wurden und somit grundsätzlich vergleichbar sind, kann ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse in der Anzahl der Patient*innen liegen. Diese Arbeit schloss 17 Patient*innen ein, wohingegen Garcia Borrega et al. 79 Patient*innen analysierten.⁹⁴ Der Vergleich der autolog stammzelltransplantierten Patient*innen unserer Studie mit dem gesamten Kollektiv zeigt ein vergleichbares Outcome. Anders verhält es sich mit den Patient*innen nach allogener Stammzelltransplantation, deren ITS-, KH-, und 1-Jahres-Überleben bei 50 %, 21,9 % und 9,4 % lagen. Garcia Borrega et al. unternahmen analog zur eben erwähnten Studie eine Untersuchung allogenen stammzelltransplantierten Patient*innen, die zwischen Konditionierung und Tag 30 nach Transplantation auf die ITS aufgenommen wurden. Das ITS-, KH-, und 1-Jahres-Überleben der Arbeit lag bei 48,6 %, 35,7 % und 16,2 %.⁹³ Während das ITS-Überleben beider Studien also vergleichbar ist, liegt das KH- und 1-Jahres-Überleben unserer Studie unter denen der Kolleg*innen. Eine andere Studie zeigte ähnliche ITS-Überlebensraten von 56,4 % und ein 100-Tage-Überleben von 42,3 %.⁹⁷

Lueck et al. untersuchten in einer großen retrospektiven Studie das Kurz- und Langzeitüberleben von allogenen stammzelltransplantierten Patient*innen in der Intensivmedizin an der Uniklinik Hannover. Um die Veränderungen des Outcomes über die Zeit zu vergleichen, bildeten die Kolleg*innen zwei Gruppen: Patient*innen, die zwischen 2000 und 2006 auf die ITS aufgenommen wurden, und Patient*innen, die zwischen 2007 und 2013 auf die ITS aufgenommen wurden. Das ITS-, KH-, 1-Jahres- und 3-Jahres-Überleben der ersten Gruppe lag bei 44 %, 26 %, 14 % und 11 %. Das ITS-, KH-, 1-Jahres- und 3-Jahres-Überleben der zweiten Gruppe lag bei 60 %, 43 %, 32 % und 23 % und hatte sich über die Zeit im Vergleich zur ersten Gruppe deutlich verbessert.⁹⁸ Diese spannenden Ergebnisse verdeutlichen, dass schon ein kurzer Unterschied im Beobachtungszeitraum zu deutlich unterschiedlichen Outcomes führen kann und zeigen eine erfreuliche Entwicklung für stammzelltransplantierte ITS-Patient*innen im Allgemeinen.

Es lässt sich also feststellen, dass Patient*innen nach allogener Stammzelltransplantation, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, ein geringeres Überleben im Vergleich zur gesamten Kohorte dieser Studie zeigen.

4.3. Mortalitätskorrelation

Wir führten eine Univariate Analyse verschiedener Variablen im Hinblick auf die ITS-, KH- und 1-Jahres-Mortalität durch. Ein Herausstellungsmerkmal unserer Arbeit ist die jeweilige

Untersuchung auf die ITS-, KH- und 1-Jahres-Mortalität in der univariaten Analyse und dem multivariaten Modell, die so bislang nicht durchgeführt wurde.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine signifikante Korrelation des respiratorischen Versagens mit der ITS- und der KH-Mortalität. Diese Ergebnisse passen zu den Daten von Azoulay et al. und Massion et al., welche zu den wenigen Arbeiten gehören, die ITS-Hauptaufnahmegründe hinsichtlich ihrer Mortalitätskorrelation untersuchten und eine Korrelation des respiratorischen Versagens als Hauptaufnahmegrund im Multivariaten Modell sahen.^{49,58} Das multivariate Modell dieser Studie zeigt diesbezüglich jedoch keine signifikante Korrelation. Darüber hinaus präsentieren die Ergebnisse der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation der infektiösen Ursachen als ITS-Hauptaufnahmegrund mit der KH- und der 1-Jahres-Mortalität. Im multivariaten Modell kann diese Korrelation jedoch nicht bestätigt werden. Passend dazu war die Sepsis in einer Arbeit von de Vries et al. der häufigste ITS-Aufnahmegrund und nicht mit dem Überleben assoziiert.⁵⁰ Weiterführend zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine Korrelation des CRP sowie der KH- und 1-Jahres-Mortalität, was den bisher erläuterten Zusammenhang zwischen einem infektiösen Geschehen und der Mortalität bestärkt.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse zeigen außerdem, dass nicht nur die hämatologische Neoplasie als solche mit der ITS- und KH-Mortalität korreliert, sondern auch das Stellen der Erstdiagnose der Krebserkrankung während des ITS-Aufenthaltes, was so bislang nicht untersucht wurde und zu den Ergebnissen der Überlebenszeitanalyse dieser Arbeit passt.

Die Ergebnisse unserer univariaten Analyse zeigen eine signifikante Korrelation zwischen der KH-Mortalität und Stammzelltransplantationen und untermauern damit die Ergebnisse der Überlebensraten dieser Studie sowie die Daten anderer europäischer Studien.^{49,50,99}

Ein überraschendes Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die signifikante Korrelation der LDH mit der Mortalität bis über ein Jahr nach der intensivmedizinischen Behandlung, die sich sowohl in der univariaten Analyse als auch im multivariaten Modell zeigt. Bislang gab es keine konkreten Untersuchungen zur LDH als Mortalitätsprädiktor in der ITS-Therapie von Krebspatient*innen. Nur Forkasiewicz et al. analysierten 2020 in ihrer Review die damals aktuelle Literatur zum Nutzen der LDH als Prognosefaktor in der Onkologie im Allgemeinen und fanden Hinweise darauf, dass eine erhöhte LDH mit einer schlechten Prognose einhergehen kann.¹⁰⁰

Eine weitere Untersuchung dieses Zusammenhangs in der Intensivmedizin, insbesondere im Hinblick auf die hämatologische Patient*innenklientel, wird als sinnvoll erachtet.

Unsere Ergebnisse zeigen eine Korrelation des Laktats mit ITS- und KH-Mortalität in der univariaten Analyse sowie mit der ITS-Mortalität im multivariaten Modell. Hinweise dazu lieferten auch Kochanek et al., in der jedoch ausschließlich ITS-Patient*innen mit Krebs und ECMO-Therapie untersucht wurden.¹⁰¹

Sowohl die univariate Analyse als auch das multivariate Modell zeigen eine signifikante Korrelation der nicht-invasiven und der invasiven Beatmung mit der ITS- und KH-Mortalität. Diese Ergebnisse überraschen nicht, da schon andere Studien hier einen Zusammenhang nahelegten und durch unsere Ergebnisse bestätigt werden.^{49,63}

Die Therapie mit Vasopressoren zeigt in der univariaten Analyse zwar eine Korrelation mit der ITS-, KH- und 1-Jahres-Mortalität, nicht jedoch im multivariaten Modell. Weiterführend zeigt sich eine Korrelation des Kreislaufversagens und der Mortalität. Da das Kreislaufversagen sowohl in dieser Studie als auch in anderen Arbeiten durch die Therapie mit vasoaktiven Substanzen definiert wurde, schließt sich hier der Kreis.⁵⁰

Die univariate Analyse zeigt eine signifikante Korrelation der ECMO-Therapie und der ITS-Mortalität. Hinweise darauf gaben schon Kochanek et al. in einer Arbeit zum Outcome von Krebspatient*innen die intensivmedizinisch mit einer ECMO therapiert wurden, und zusammenfassend ein reduziertes Gesamtüberleben aufwiesen.¹⁰¹

4.4. Überlebenszeitanalysen

Überlebenszeitanalysen der meisten Studien von Krebspatient*innen in der Intensivmedizin beschränkten sich zumeist auf das erste Jahr nach ITS-Aufenthalt.^{49–51,70} Die vorliegende Arbeit umfasst einen Beobachtungszeitraum von mindestens sieben Jahren, was so noch nicht durchgeführt wurde. Zur graphischen Darstellung und zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden Kaplan-Meier-Kurven für bestimmte Subgruppen erstellt. Hierbei zeigen die Ergebnisse eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen mit soliden Tumoren für das erste Jahr nach ITS-Behandlung, nicht jedoch für den Zeitraum danach. Dies greift die oben genannten Daten zum Überleben und die Ergebnisse der Untersuchungen zur Mortitätskorrelation wieder auf und bestätigt abermals die Ergebnisse bereits genannter Studien.^{49–51,63,87} Bisher untersuchte niemand das Outcome über die Zeit nach dem ersten Jahr nach ITS-Behandlung. Die Analyse des Langzeitüberlebens über sieben Jahre zeigt keinen signifikanten Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patient*innen mit hämatologischen und soliden Neoplasien ab dem zweiten Jahr nach ITS-Entlassung. Somit kann die Annahme getroffen werden, dass die intensivmedizinische Therapie durchaus einen negativen Einfluss auf das Kurzzeitüberleben im ersten Jahr hat, nicht jedoch auf das Langzeitüberleben darüber hinaus. Der Effekt scheint sich zu egalisieren. In anderen Arbeiten, wie der von Zee et al., wurde angegeben, dass im ersten Jahr nach ITS-Behandlung 30 % der Patient*innen mit einer Krebserkrankung verstarben, während aus der Gruppe der Patient*innen ohne Krebserkrankung nur 12 % das erste Jahr nicht überlebten. Die Krebserkrankung habe somit einen Einfluss auf das Langzeitoutcome von Patient*innen nach ITS-Aufenthalt, womit die Kolleg*innen das 1-Jahres-Outcome bezeichneten. Da die vorliegende Arbeit das Langzeitoutcome weit über das erste Jahr hinaus untersucht, ist hier Vorsicht im Vergleich

der Bezeichnungen geboten. In Betrachtung dieser Ergebnisse kann die Annahme getroffen werden, dass sich zukünftige Vergleiche des Langzeitoutcomes von Patient*innen mit hämatologischen und soliden Krebserkrankungen auf ein bis zwei Jahre nach ITS-Therapie beschränken können, da danach kein signifikanter Unterschied im Überleben erkennbar ist.

Die Überlebenszeitanalyse der Patient*innen mit respiratorischem Versagen, Kreislaufversagen und Nierenversagen zeigt jeweils einen signifikanten negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit über den gesamten Beobachtungszeitraum von mindestens sieben Jahren. Schon andere Studien wiesen darauf hin, dass das respiratorische Versagen ein, wenn nicht der stärkste, negativer Einflussfaktor auf das Überleben zu sein scheint.^{46,49,50,61} Im Hinblick auf die Untersuchungen zur Mortalitätskorrelation dieser Arbeit, welche Zusammenhänge des respiratorischen Versagens auch im Sinne des Einsatzes nicht-invasiver und invasiver Beatmung nahelegt, weisen die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse auf einen negativen Einfluss des respiratorischen Versagens insbesondere im ersten Jahr nach ITS-Entlassung hin. Ähnlich verhält es sich mit der Überlebenszeitanalyse der Patient*innen mit Kreislaufversagen. Hier zeigt sich, wie bereits beschrieben, eine Korrelation der ITS-, KH- und 1-Jahres-Mortalität in der univariaten Analyse, jedoch keine Korrelation im multivariaten Modell. Dennoch legt die Kaplan-Meier-Kurve hier einen signifikanten Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen mit und ohne Kreislaufversagen über den gesamten Beobachtungszeitraum von mindestens sieben Jahren nahe. In der Studie von de Vries et al. konnte das Kreislaufversagen ebenfalls als Mortalitätsprädiktor ausgemacht werden und es überlebten 32 % der Patient*innen das erste Jahr nach ITS, was den Ergebnissen unserer Überlebenszeitanalyse gleicht.⁵⁰ Obwohl die Untersuchungen des Zusammenhangs der Mortalität und des Nierenversagens nur eine Korrelation der ITS-Mortalität in der univariaten Analyse zeigen, legt die Überlebenszeitanalyse dieser Patient*innen eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patient*innen ohne Nierenversagen über den gesamten Beobachtungszeitraum von mindestens sieben Jahren nahe. In der bereits vielfach erwähnten Arbeit von de Vries et al. überlebten 23 % der Patient*innen das erste Jahr nach ITS, was wieder den Ergebnissen dieser Arbeit gleicht.⁵⁰ Es ist zu beachten, dass es bei der Erhebung des Organversagens in den einzelnen Studien zu Unterschieden gekommen sein kann. Insbesondere in Bezug auf das Nierenversagen erfasste diese Arbeit das akute Nierenversagen bei ITS-Aufnahme sowie den Einsatz der Nierenersatztherapie im ITS-Verlauf. Es ist möglich, dass Patient*innen im Verlauf der ITS-Therapie formal die Kriterien des akuten Nierenversagens erfüllten und dennoch nicht eingeschlossen wurden. Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Neben der Überlebenszeitanalyse der Patient*innen mit einem Versagen verschiedener Organsysteme untersuchten wir zudem den Zusammenhang der Anzahl versagender Organe und des Überlebens. Die bisher dargelegten Ergebnisse dieser Studie zeigen bereits eine Korrelation der Mortalität und des Organversagens im Allgemeinen. Einen weiteren Hinweis darauf bietet die Korrelation der ITS-Mortalität und des SOFA-Scores in der univariaten Analyse.

Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeiten, wie unter anderem Taccone et al., die schon 2009 zu der Annahme kamen, dass die KH-Mortalität mit der Anzahl versagender Organe steigt.^{49–51,63,70,91} Interessant ist hier insbesondere der Vergleich mit De Vries et al., die ebenfalls eine Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen mit null bis vier versagenden Organen generierten und eine umgekehrte Assoziation des Überlebens und der Anzahl versagender Organe zeigen konnten.⁵⁰

Wieder zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einen längeren Beobachtungszeitraum als bisher durchgeführte Studien. Nach dem zweiten Jahr nach ITS-Entlassung scheint die Korrelation zwischen Überleben und Anzahl der Organdysfunktion nicht mehr so eindeutig.

Allen Kaplan-Meier-Kurven zu Organdysfunktionen dieser Arbeit ist gemein, dass, wenngleich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit für die gesamten sieben Jahre vorliegt, eine Dynamik in der Divergenz der Kurven ausschließlich in den ersten ein bis zwei Jahren nach ITS-Entlassung zu sehen ist. Daraus kann geschlossen werden, dass der negative Effekt der Organdysfunktion nach diesem Zeitraum ausgleicht und für zukünftige Untersuchungen folglich auf eine Nachbeobachtungszeit über zwei Jahre verzichtet werden kann. Die Überlebenszeitanalyse der Patient*innen nach Therapiestatus zeigte keine signifikanten Ergebnisse und sind aufgrund wenig vergleichbarer Daten schwer einzuordnen. Es gibt Daten, die eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patient*innen in Remission nahelegen und somit die Tendenz unserer Ergebnisse unterstützen.⁴⁹ Soares et al. präsentierten 2009 Daten aus einer prospektiven multizentrischen Studie in Brasilien, die auf eine Korrelation der KH-Mortalität mit einem Progress oder Rezidiv der Krebserkrankung im multivariaten Modell hinwiesen.⁶² Hier bedarf es einer weiterführenden detaillierteren Subgruppenuntersuchung nach Tumorentität sowie Tumor- und Therapiestadium mit größerer Stichprobe.

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass mit ITS-, KH-, 1-Jahres-, 2-Jahres und 5-Jahres-Überlebensraten von 63,77 %, 47,33 %, 19,32 %, 16,43 % und 8,7 % vielversprechende Kurz- und Langzeitoutcomes erreicht werden können. Bisher schon beschriebene mortalitätskorrelierende Faktoren wie das respiratorische Versagen und die mechanische Beatmung sowie das Kreislaufversagen und der Einsatz von Vasopressoren konnten bestätigt werden. Die LDH als mortalitätskorrelierender Faktor leitet zu spannenden

neuen Forschungsfragen für zukünftige Studien. Hämatologische Neoplasien und Organdysfunktionen haben einen negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, jedoch nicht über das zweite Jahr nach ITS-Entlassung hinaus, sodass weiterführende Untersuchungen sich auf die ersten zwei Jahre nach ITS-Aufenthalt beschränken können.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Siegel RL, Jemal A, Wender RC, Gansler T, Ma J, Brawley OW. An assessment of progress in cancer control: An Assessment of Progress in Cancer Control. *Ca Cancer J Clin* 2018; 68: 329–39.
- 2 Krebsregisterdaten, RKI. Krebs in Deutschland für 2017/2018.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 10.06.2022)
- 3 Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Demographischer Wandel und Krebserkrankungen in der Zukunft. *Onkologie* 2010; 33 Suppl 7: 19–24.
- 4 Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, u. a. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New Engl J Med* 2020; 383: 640–9.
- 5 Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med* 1999; 27: 633–638.
- 6 Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Rüß K, u. a. Prävalenz von Krebspatienten auf deutschen Intensivstationen. *Medizinische Klinik Intensivmedizin Und Notfallmedizin* 2019; 115: 312–9.
- 7 Krebsregisterdaten, RKI. Krebs in Deutschland 2007/2008.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_8.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 10.06.2022)
- 8 Krebsregisterdaten, RKI. Krebs in Deutschland für 2017/2018.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 10.06.2022)
- 9 Statistisches Bundesamt. Todesursachen 2020.
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html (Zuletzt abgerufen am 10.06.2022)
- 10 Krebsregisterdaten, RKI. Todesursachenstatistik.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2021/2021_6_Todesursachenstatistik_krebssterblichkeit.html;jsessionid=022CBD1477B257903A260033670B7DD3.internet101 (Zuletzt abgerufen am 10.06.2022)
- 11 Arndt V, Dahm S, Kraywinkel K. Krebsprävalenz in Deutschland 2017. *Der Onkologe* 2021; 27: 717–23.
- 12 Moor JS de, Mariotto AB, Parry C, u. a. Cancer Survivors in the United States: Prevalence across the Survivorship Trajectory and Implications for Care. *Cancer Epidemiology Prev Biomarkers* 2013; 22: 561–70.
- 13 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *Ca Cancer J Clin* 2023; 73: 17–48.
- 14 Masters GA, Krilov L, Bailey HH, u. a. Clinical Cancer Advances 2015: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2015; 33: 786–809.
- 15 (CDC) C for DC and P. Tobacco use--United States, 1900-1999. *Mmwr Morbidity Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 986–93.
- 16 Sauer AG, Siegel RL, Jemal A, Fedewa SA. Updated Review of Prevalence of Major Risk Factors and Use of Screening Tests for Cancer in the United States. *Cancer Epidemiology Prev Biomarkers* 2017; 26: 1192–208.
- 17 Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA, u. a. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13–17 Years — United States, 2016. *Morbidity Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 874–82.

- 18 Massad LS, Einstein MH, Huh WK, *u. a.* 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Di* 2013; 17: S1–27.
- 19 Loewe H. Paul Ehrlich. Schöpfer der Chemotherapie. 1997.
- 20 Fenn JE, Udelsman R. First Use of Intravenous Chemotherapy Cancer Treatment: Rectifying the Record. *J Am Coll Surgeons* 2011; 212: 413–7.
- 21 Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2013.
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Kurzversion_4.3.pdf (Zuletzt abgerufen am 10.06.2022)
- 22 S3-Leitlinie Prostatakarzinom.
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf (Zuletzt abgerufen am 10.06.2022)
- 23 Yamaoka T, Kusumoto S, Ando K, Ohba M, Ohmori T. Receptor Tyrosine Kinase-Targeted Cancer Therapy. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 3491.
- 24 Bulk J van den, Verdegaal EM, Miranda NF de. Cancer immunotherapy: broadening the scope of targetable tumours. *Open Biol* 2018; 8: 180037.
- 25 Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *Ca Cancer J Clin* 2020; 70: 86–104.
- 26 Kroschinsky F, Stölzel F, Bonin S von, *u. a.* New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017; 21: 89.
- 27 Böll B, Borrega JG, Schellongowski P, Subklewe M, Bergwelt-Baildon M von. Immunoonkologie trifft Intensivmedizin: CAR-T-Zellen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1946 2019; 144: 1342–7.
- 28 Gödel P, Shimabukuro-Vornhagen A, Bergwelt-Baildon M von. Understanding cytokine release syndrome. *Intens Care Med* 2018; 44: 371–3.
- 29 Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med* 2014; 14: 376–9.
- 30 Reisner-Sénérar L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen's records. *Intens Care Med* 2011; 37: 1084–6.
- 31 Fan E, Gattinoni L, Combes A, *u. a.* Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: A clinical review from an international group of experts. *Intensive Care Med* 2016; 42: 712–24.
- 32 Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care* 2013; 17: R81–R81.
- 33 (Destatis) SB. Zahl der Intensivbetten im Jahresdurchschnitt 2020 um 5 % höher als im Vorjahr. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/12/PD21_585_231.html (Zuletzt abgerufen am 02.08.2023)
- 34 Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1647–53.
- 35 Karagiannidis C, Kluge S, Riessen R, Krakau M, Bein T, Janssens U. Auswirkungen des Pflegepersonal mangels auf die intensivmedizinische Versorgungskapazität in Deutschland. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin Und Notfallmedizin* 2019; 114: 327–33.
- 36 OECD, Policies EO on HS and. Deutschland: Länderprofil Gesundheit 2021. 2021. DOI:10.1787/33663583-de.
- 37 Aiken LH, Sloane D, Griffiths P, *u. a.* Nursing skill mix in European hospitals: cross-sectional study of the association with mortality, patient ratings, and quality of care. *Bmj Qual Saf* 2017; 26: 559.

- 38 Penoyer DA. Nurse staffing and patient outcomes in critical care; A concise review. *Crit Care Med* 2010; 38: 1521–8.
- 39 Azoulay É, Thiéry G, Chevret S, *u. a.* The Prognosis of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Cancer Patients. *Medicine* 2004; 83: 360–70.
- 40 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: 1078.
- 41 Gordon AC, Oakervee HE, Kaya B, *u. a.* 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: 340–7.
- 42 Bos MEM, Verburg IWM, Dumaij I, *u. a.* Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. *Cancer Med-us* 2015; 4: 966–76.
- 43 Zee EN van der, Benoit DD, Hazenbroek M, *u. a.* Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission in two university hospitals in the Netherlands: the danger of delayed ICU admissions and off-hour triage decisions. *Ann Intensive Care* 2021; 11: 125.
- 44 Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, Bergwelt-Baildon MS von. Critical care of patients with cancer. *Ca Cancer J Clin* 2016; 66: 496–517.
- 45 Soares M, Depuydt PO, Salluh JIF. Mechanical Ventilation in Cancer Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Crit Care Clin* 2010; 26: 41–58.
- 46 Pastores SM, Voigt LP. Acute Respiratory Failure in the Patient with Cancer: Diagnostic and Management Strategies. *Crit Care Clin* 2010; 26: 21–40.
- 47 Williams MD, Braun LA, Cooper LM, *u. a.* Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; 8: R291–8.
- 48 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: 5–5.
- 49 Azoulay E, Mokart D, Pène F, *u. a.* Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2810–8.
- 50 Vries VA de, Müller MCA, Arbous MS, *u. a.* Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care. *Crit Care Med* 2019; 47: e120–8.
- 51 Zee EN van der, Termorshuizen F, Benoit DD, *u. a.* One-year Mortality of Cancer Patients with an Unplanned ICU Admission: A Cohort Analysis Between 2008 and 2017 in the Netherlands. *J Intensive Care Med* 2021; 37: 1165–73.
- 52 Pène F, Percheron S, Lemiale V, *u. a.* Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit; *Crit Care Med* 2008; 36: 690–6.
- 53 Zuber B, Tran T-C, Aegerter P, *u. a.* Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies*. *Crit Care Med* 2012; 40: 55–62.
- 54 Staudinger T, Stoiser B, Müllner M, *u. a.* Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 1322–8.
- 55 Azoulay E, Recher C, Alberti C, *u. a.* Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. *Intens Care Med* 1999; 25: 1395–401.
- 56 Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intens Care Med* 2014; 40: 1409–28.
- 57 Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, *u. a.* 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: 231–7.

- 58 Massion PB, Dive AM, Doyen C, *u. a.* Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2002; 30: 2260–70.
- 59 Gristina GR, Antonelli M, Conti G, *u. a.* Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: A 5-year multicenter observational survey*. *Crit Care Med* 2011; 39: 2232–9.
- 60 Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B. Der hämatologisch-onkologische Intensivpatient: Therapie ohne Grenzen. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin Und Notfallmedizin* 2019; 114: 214–21.
- 61 Gruson D, Vargas F, Hilbert G, *u. a.* Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Intens Care Med* 2004; 30: 965–71.
- 62 Soares M, Caruso P, Silva E, *u. a.* Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study*. *Crit Care Med* 2010; 38: 9–15.
- 63 Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent J-L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009; 13: R15.
- 64 Peigne V, Rusinová K, Karlin L, *u. a.* Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intens Care Med* 2008; 35: 512.
- 65 Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, *u. a.* Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leukemia Lymphoma* 2012; 53: 1352–9.
- 66 Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med* 1999; 27: 633–638.
- 67 Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, *u. a.* Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine—a narrative review. *Esmo Open* 2016; 1: e000018.
- 68 Azoulay E, Pène F, Darmon M, *u. a.* Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev* 2015; 29: 359–67.
- 69 Kiehl MG, Beutel G, Böll B, *u. a.* Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol* 2018; 97: 1271–82.
- 70 Thiéry G, Azoulay É, Darmon M, *u. a.* Outcome of Cancer Patients Considered for Intensive Care Unit Admission: A Hospital-Wide Prospective Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4406–13.
- 71 Lecuyer L, Chevret S, Thierry G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay É. The ICU Trial; A new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation; *Crit Care Med* 2007; 35: 808–14.
- 72 Shrimel MG, Ferket BS, Scott DJ, *u. a.* Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients With Cancer: How Long Is Long Enough? *Jama Oncol* 2015; 2: 1–8.
- 73 Neitzke G, Burchardi H, Duttge G, *u. a.* Grenzen der Sinnhaftigkeit von Intensivmedizin. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin Und Notfallmedizin* 2016; 111: 486–92.
- 74 Neitzke G, Böll B, Burchardi H, *u. a.* Dokumentation der Therapiebegrenzung. *Medizinische Klinik Intensivmedizin Und Notfallmedizin* 2017. DOI:10.1007/s00063-017-0321-x.
- 75 Gade G, Venohr I, Conner D, *u. a.* Impact of an Inpatient Palliative Care Team: A Randomized Controlled Trial. *J Palliat Med* 2008; 11: 180–90.
- 76 Braus N, Campbell TC, Kwekkeboom KL, *u. a.* Prospective study of a proactive palliative care rounding intervention in a medical ICU. *Intens Care Med* 2016; 42: 54–62.
- 77 Norton SA, Hogan LA, Holloway RG, Temkin-Greener H, Buckley MJ, Quill TE. Proactive palliative care in the medical intensive care unit; Effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1530–5.
- 78 Zhang B, Nilsson ME, Prigerson HG. Factors Important to Patients' Quality of Life at the End of Life. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1133–42.

- 79 Azoulay E, Pochard F, Kentish-Barnes N, *u. a.* Risk of Post-traumatic Stress Symptoms in Family Members of Intensive Care Unit Patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 171: 987–94.
- 80 Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness. *Crit Care Med* 2012; 40: 618–24.
- 81 Reifarh E, Borrega JG, Kochanek M. How to communicate with family members of the critically ill in the intensive care unit: A scoping review. *Intensive Critical Care Nurs* 2022; 74: 103328.
- 82 Sektion Hämatologische und Onkologische Intensivmedizin.
<https://www.dgiin.de/ueber-die-dgiin/sektionen/sektion-haemato-onkologische-intensivmedizin.html> (Zuletzt abgerufen am 10.06.2022)
- 83 Vincent JL, Mendonça A de, Cantraine F, *u. a.* 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: 1793–800.
- 84 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83.
- 85 Zhou S, Zhang X-H, Zhang Y, Gong G, Yang X, Wan W-H. The Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Predicts Prognosis in Elderly Cancer Patients. *Cancer Management Res* 2022; 14: 1683–91.
- 86 Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrol* 2013; 8: 247–51.
- 87 Bos MEM, Keizer NF de, Meynaar IA, Bakhshi-Raiez F, Jonge E de. Outcomes of cancer patients after unplanned admission to general intensive care units. *Acta Oncol* 2012; 51: 897–905.
- 88 Maschmeyer G, Bertschat F-L, Moesta KT, *u. a.* 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: 783–92.
- 89 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.
- 90 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: 5–5.
- 91 Vries VA, Müller MCA, Arbous MS, *u. a.* Time trend analysis of long term outcome of patients with haematological malignancies admitted at dutch intensive care units. *Brit J Haematol* 2018; 181: 68–76.
- 92 Legriel S, Marijon H, Darmon M, *u. a.* Central neurological complications in critically ill patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2010; 36: 232–40.
- 93 Borrega JG, Heger J-M, Koehler P, *u. a.* Allogeneic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit during the peri-transplant period have unfavorable outcomes—results of a retrospective analysis from a German university hospital. *Ann Hematol* 2022; 101: 389–95.
- 94 Borrega JG, Böll B, Kochanek M, *u. a.* Characteristics and outcomes of patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation admitted to the intensive care unit: a single-center retrospective analysis. *Ann Hematol* 2023; 102: 191–7.
- 95 Scott B. Neuro-Oncologic Emergencies. *Semin Neurol* 2015; 35: 675–82.
- 96 Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay É. The ICU Trial; A new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation; *Crit Care Med* 2007; 35: 808–14.

- 97 Michel CS, Teschner D, Schmidtman I, *u. a.* Prognostic factors and outcome of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients admitted to intensive care unit during transplant hospitalization. *Sci Rep-uk* 2019; 9: 19911.
- 98 Lueck C, Stadler M, Koenecke C, *u. a.* 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: 1483–92.
- 99 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: R137–R137.
- 100 Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cell Mol Biol Lett* 2020; 25: 35.
- 101 Kochanek M, Kochanek J, Böll B, *u. a.* Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (vv-ECMO) for severe respiratory failure in adult cancer patients: a retrospective multicenter analysis. *Intensive Care Med* 2022; 48: 332–42.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Verbesserung des Überlebens krebskranker Intensivpatient*innen über die letzten Jahrzehnte. Es werden dargestellt: (a) Intensivstation-Überleben, (b) Krankenhaus-Überleben und (c) 1-Jahres-Überleben von Krebspatient*innen nach Aufnahme auf die Intensivstation aus verschiedenen Publikationen. Jeder Punkt zeigt das in einer Studie berichtete mittlere Überleben. Die Farbe der Punkte repräsentiert das in den Studien untersuchte Patient*innenkollektiv: grün für hämatologische Malignome, blau für solide Tumoren und rot für Studien mit gemischter Population aus beiden Krankheitsspektren. Nach Shimabukuro-Vornhagen et al.⁴⁴</i>	15
<i>Abbildung 2. Flussdiagramm des Studieneinschlusses und Follow-up nach Aufnahme auf die Intensivstation.</i>	26
<i>Abbildung 3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit hämatologischen und soliden Krebserkrankungen.</i>	33
<i>Abbildung 4 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit und ohne Kreislaufversagen während der intensivmedizinischen Therapie.</i>	34
<i>Abbildung 5 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit und ohne respiratorischem Versagen während der intensivmedizinischen Therapie.</i>	35
<i>Abbildung 6 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit und ohne akutem Nierenversagen während der intensivmedizinischen Therapie.</i>	36
<i>Abbildung 7 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit 0, 1 und 2 oder mehr Organdysfunktionen.</i>	37
<i>Abbildung 8 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patient*innen mit Therapiestatus in Progression, Remission, Rezidiv und Therapienaiv zum Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation.</i>	38

6.2. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 SOFA-Score modifiziert nach Vincent et al.⁸³</i>	21
<i>Tabelle 2 Charlson Komorbiditätsindex, altersadaptiert.⁸⁵</i>	22
<i>Tabelle 3 Patient*innencharakteristika der gesamten Kohorte, ITS-Überlebende, KH-Überlebende und 1-Jahres-Überlebende. Prozentwerte zeilenweise.</i>	28
<i>Tabelle 4 Univariate Analyse: Korrelation verschiedener Variablen mit der ITS-Mortalität, der KH-Mortalität und der 1-Jahres-Mortalität, Für numerische Werte wurde der Kruskal-Wallis-Test und für kategorielle Werte der Fisher-Exact-Test herangezogen. Statistisch signifikante Werte sind grau hinterlegt.</i>	30
<i>Tabelle 5 Multivariate logistische Regressionsanalyse: unabhängige Korrelation verschiedener Variablen mit der ITS-Mortalität. Statistisch signifikante Werte sind grau hinterlegt.</i>	31