

**Überleben von Patienten mit Akuter
Myeloischer Leukämie auf der Intensivstation –
eine multizentrische retrospektive Auswertung**

Johannes Thudium

2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III - Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann

Überleben von Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie auf der Intensivstation – eine multizentrische retrospektive Auswertung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes Thudium
aus
Waiblingen

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Braess

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Michael Fiegl

Prof. Dr. Joerg Hasford

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. B. Heilmeyer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2012

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung:.....	1
1.1. Definition AML:.....	1
1.2. Epidemiologie AML:	1
1.3. Pathogenese und Biologie der AML:	1
1.4. Klinisches Bild der AML:.....	2
1.5. Diagnostik und Einteilung der AML:	3
1.5.1. Zytomorphologie:	4
1.5.2. Zytogenetik:	4
1.5.3. Molekulargenetik:	6
1.5.4. WHO-Klassifikation:	6
1.6. Prognosefaktoren der AML:	7
1.7. AML - Therapie:.....	8
1.7.1. Konservative Chemotherapie der AML:	8
1.7.2. Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation:.....	9
1.7.3. Komplikationen:.....	10
1.8. Intensivpflichtige AML – Patienten:	12
1.9. Zielsetzungen:.....	13
2.0. Patienten und Methoden:.....	14
2.1. Datenakquirierung:	14
2.2. Die Patienten:.....	14
2.2.1. Zusammenstellung des Patientenkollektivs:	14
2.2.2. Zensierung der Aufenthalte:.....	15
2.3. Methoden / Erhebungskriterien:	15
2.3.1. Demographische Daten und Komorbiditäten:	16
2.3.2. AML bezogene Daten:	17
2.3.3. ICU bezogene Daten:.....	17
2.3.4. Daten zum Krankheitsstatus / zum Therapiestatus:	18
2.3.5. Follow-up – Daten:	18

2.4. Definition bestimmter Parameter:	18
2.4.1. Daten zur Zytomorphologie:	19
2.4.2. Daten zum Karyotyp:	19
2.4.3 Molekulargenetische Daten:	19
2.4.4. Daten zum SAPS II:	19
2.4.5. Daten zum AML-Status:	21
2.4.6. Daten zum Transplantationsstatus:	21
2.5. Computergestützte Datenerhebung:	22
2.6. Statistische Auswertung:	22
2.7. Graphische Darstellungen:	23
3. Ergebnisse:	24
3.1. Vorabbemerkung:	24
3.2. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs:	24
3.2.1. Demographische Daten des untersuchten Patientenkollektivs:	24
3.2.2. Komorbiditäten des untersuchten Patientenkollektivs:	26
3.2.3. AML bezogene Daten:	27
3.2.4. Intensivbezogene Daten:	28
3.2.5. Daten zum Krankheitsstatus / zum Therapiestatus:	30
3.2.6. Follow-up:	31
3.3. SAPS II Auswertung:	33
3.3.1. Verteilung der SAPS II Werte:	33
3.3.2. SAPS II: ein guter Prognosefaktor bei AML - Patienten?	34
3.4. Univariate Analyse:	42
3.4.1. Tabelle:	42
3.4.2. Kaplan – Maier – Plots:	47
3.5. Multivariate Analyse:	53
4. Diskussion:	55
4.1. Diskussion der Methoden:	56
4.1.1. Zusammenführung von Patientendaten verschiedener Kliniken:	56
4.1.2. Zensierung von Aufenthalten:	57
4.1.3. Erhebungskriterien:	57
4.2. Diskussion der Ergebnisse:	62
4.2.1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs:	62

4.2.2. SAPS II Auswertung:.....	67
4.2.3 Univariate/ Multivariate Analyse:.....	72
4.3. Schlussfolgerungen / Ausblick:.....	77
5. Zusammenfassung:.....	80
6. Literaturverzeichnis:	82
7. Danksagungen:	93

Abkürzungsverzeichnis:

AML	Akute myeloische Leukämie
ARA-C	Cytarabin
AML-CG	AML Cooperative Group
BAL	bronchoalveoläre Lavage
ca.	circa
CN-AML	AML mit normalem Karyotyp
CR	Komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
FAB Klassifikation	French American British Classification zur zytomorphologischen Einteilung der AML
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FLT3-LM	Längenmutation im fms-related tyrosine kinase 3-Gen
FOB	fiberoptische Bronchoskopie
GvHD	Graft versus Host Erkrankung
HAM	Chemotherapieprotokoll mit Hochdosis ARA-C (s.o.) und Mitoxantron
HLA	Human leukocyte antigen
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICU	Intensive Care Unit (= Intensivstation)
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NPM 1	Nukleophosmin 1
NRM	non-relapse mortality
NW	Nebenwirkung
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBSCT	periphere Blutstammzelltransplantation

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PML	Promyelozyten Leukämie (=AML M3)
RFS	rezidivfreies Überleben
RR	Blutdruck nach Riva Rochi
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
S-HAM	sequentielles HAM (s.o.) Schema
Sig.	Signifikanzniveau
SZT	Stammzelltransplantation
TAD	Chemotherapieprotokoll mit Thioguanin, Cytarabin und Daunorubicin
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung:

1.1. Definition AML:

Die akute myeloische Leukämie entsteht durch eine klonale Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen. Sie liegt definitionsgemäß vor, wenn im Blut oder Knochenmark der Anteil an Blasten, die der myeloischen Reihe zugeordnet werden können, mindestens 20% beträgt. Die Diagnose einer AML kann jedoch auch bei einem KM-Blastenanteil von <20% gestellt werden, wenn typische chromosomale Aberrationen (t(8;21), inv(16), t(15;17)) nachzuweisen sind (1).

1.2. Epidemiologie AML:

Jährlich erkranken etwa 2,5-3/100.000 Einwohner neu an einer akuten myeloischen Leukämie. Hierbei steigt die Inzidenz nach einem kleinen Häufigkeitsgipfel um das 2. Lebensjahr mit zunehmendem Lebensalter immer weiter an (2). Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt bei der AML um das sechzigste Lebensjahr (3) und ist damit deutlich höher als bei der akuten lymphatischen Leukämie, die vorwiegend im Kindesalter auftritt. So sind ca. 80% der akuten Leukämien, die im Erwachsenenalter auftreten, akute myeloische Leukämien. Die Geschlechterverteilung ist bei der AML weitgehend ausgeglichen.

1.3. Pathogenese und Biologie der AML:

Die AML ist keine einheitliche Entität. Sie umfasst vielmehr eine Gruppe biologisch und klinisch unterschiedlicher Subtypen, die sich hinsichtlich Verlauf und Prognose unterscheiden. Allen Gruppen gemeinsam ist jedoch die klonale Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen. Ursache der Erkrankung sind Veränderungen im Erbgut, die letztendlich zu einer gestörten Regulation von Wachstum, Differenzierung

und Apoptose führen. Heute geht man davon aus, dass mindestens zwei kritische genetische Veränderungen bestehen müssen, damit eine akute myeloische Leukämie entsteht (4). Diese führen im Knochenmark zur Proliferation eines Zellklons (lichtmikroskopisch Myeloblasten) auf Kosten der normalen Hämatopoese. In der Folge kann es zur Ausschwemmung funktionell unreifer Zellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut kommen. Ist dies nicht der Fall, spricht man von einer „aleukämischen akuten Leukämie“.

Wie bei allen Krankheiten gibt es auch bei der akuten myeloischen Leukämie Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einer späteren Erkrankung erhöhen. Der häufigste mit der Entwicklung einer AML assoziierte exogene Faktor ist eine vorausgegangene Therapie mit Zytostatika (insbesondere mit Alkylantien). Daher ist bei der Anamneseerhebung von AML-Patienten neben bereits durchgemachten Tumorerkrankungen in der Vergangenheit stets nach deren Therapie zu fragen. Auch die Exposition gegenüber bestimmten organischen Lösungsmitteln (5) und ionisierender Strahlung ist mit einem erhöhten Auftreten von akuter myeloischer Leukämie verbunden. Des Weiteren kann sich die AML aus bestimmten Erkrankungen des hämatopoetischen Systems entwickeln. Dazu gehören das Myelodysplastische Syndrom (MDS), die aplastische Anämie, myeloproliferative Neoplasien und die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Aber auch genetische Erkrankungen, wie das Klinefelter Syndrom und das Down-Syndrom (6), sind mit einer erhöhten Inzidenz assoziiert.

1.4. Klinisches Bild der AML:

Die initialen Beschwerden bei einer akuten myeloischen Leukämie können vielgestaltig sein. Die klinische Symptomatik (7) resultiert meist aus der progredienten Knochenmarkinsuffizienz aufgrund einer Verdrängung der normalen Hämatopoese durch die intramedulläre Proliferation leukämischer Zellen. Im Vordergrund stehen hierbei Beschwerden, die durch die Anämie (Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, Blässe, Dyspnoe, Tachykardie), Leukozytopenie / -pathie (Fieber, Infektanfälligkeit) und Thrombozytopenie (Zahnfleischbluten, Epistaxis und Neigung

zu petechialen Haut- und Schleimhautblutungen) bedingt sind. Weitere häufige Symptome sind Knochenschmerzen (durch intramedulläre Drucksteigerung), Lymphadenopathie, sowie Hepato- und Splenomegalie. Seltener kommt es zu Nachtschweiß, hypertrophischer Gingivitis, Infiltration der Haut mit leukämischen Blasten (Chlorome) und Zirkulationsstörungen aufgrund extrem hoher Leukozytenwerte. In der Folge ist die Häufigkeit der Symptome bei Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie noch einmal tabellarisch aufgeführt.

Allgemeine Leistungsminderung, Schwäche, Blässe, Belastungsdyspnoe	Häufig
Fieber	30-40%
Knochenschmerzen	25%
Lymphadenopathie, Splenomegalie	10-20%
Petechien, Ecchymosen	15-20%
Zahnfleischbluten	10-15%
Gewichtsverlust, Nachtschweiß	10-15%
Hautinfiltrate	10%
Rheologisch bedingte Symptome bei Hyperleukozytose	5%
Epistaxis	2%

Tabelle 1: Symptomatik der AML bei Erstdiagnose (7)

1.5. Diagnostik und Einteilung der AML:

Die Verdachtsdiagnose der akuten myeloischen Leukämie wird gewöhnlich anhand der klinischen Symptomatik mit einer passenden Veränderung des peripheren Blutbildes gestellt. Daraufhin wird ein Knochenmark-Aspirat gewonnen und mittels verschiedener diagnostischer Verfahren untersucht: Zytomorphologie mit Zytochemie (Begutachtung der Zellen unter dem Mikroskop nach verschiedenen Färbeverfahren) und Durchflusszytometrie (Analyse der Oberflächenmarker der myeloischen Blasten) bedingen die definitive Diagnosestellung der AML. Zytogenetische (Chromosomenanalyse, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) und molekulargenetische Verfahren (verschiedene Formen der PCR) erlauben eine genauere Einteilung der AML in Subgruppen, die sich hinsichtlich Therapie und Prognose unterscheiden (8).

1.5.1. Zytomorphologie:

Durch die Zytomorphologie lässt sich die akute myeloische Leukämie gemäß der 1976 eingeführten und 1985 revidierten FAB-Klassifikation einteilen (9;10). Die Einteilung in die FAB-Klassen M0 bis M7 spiegelt hierbei verschiedene Ausreifungs- und Differenzierungsformen der AML wieder. Es lassen sich daraus jedoch nur in begrenztem Umfang prognostische Aussagen treffen. So hat z.B. die AML M3 (akute Promyelozytenleukämie) eine sehr gute Prognose mit Langzeitüberlebensraten, die über 80% liegen (11).

M0 – minimal differenzierte AML

M1 – AML ohne Ausreifung

M2 – AML mit Ausreifung

M3 – akute Promyelozytenleukämie

M4 – akute myelomonozytäre Leukämie

M4Eo – mit Eosinophilie

M5 a/b – akute Monoblasten-/Monozyten-Leukämie

M6 – akute Erythroleukämie

M7 – akute megakaryozytäre Leukämie

Wesentlich weitergehende Aussagen zur Prognoseeinschätzung erlaubt die Hinzunahme von Zytogenetik und Molekulargenetik der jeweiligen AML.

1.5.2. Zytogenetik:

Neben der zytomorphologischen Begutachtung muss stets auch eine zytogenetische Analyse der Blasten erfolgen, da der Karyotyp einer der wichtigsten prognostischen Faktoren der AML darstellt und damit die Grundlage für eine risikoadaptierte Therapie bildet (8). Nach ihrer Zytogenetik kann die AML in zwei große Gruppen eingeteilt werden (3).

- Fälle mit aberrantem Karyotyp, die entweder balancierte, unbalancierte oder komplexe Chromosomenanomalien aufweisen
 - o balancierte Chromosomenanomalien liegen bei ca. 20% der Patienten mit AML vor. Die Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie mit balancierten Chromosomenanomalien nimmt mit steigendem Alter leicht zu. Die häufigsten balancierten Chromosomenanomalien (12;13) sind die Translokation t(8;21), die Translokation t(15;17) und die Inversion inv(16), die alle mit einer günstigen Prognose assoziiert sind.
 - o unbalancierte Chromosomenanomalien treten gehäuft bei Patienten mit sekundärer AML (sAML) auf und werden mit der häufig beobachteten Therapieresistenz in Zusammenhang gebracht.
 - o komplexe Anomalien werden bei 10-15% von de novo AML beobachtet (14). Laut Definition spricht man von einem komplex aberranten Karyotyp, wenn bei Abwesenheit günstiger Chromosomenaberrationen drei oder mehr nicht verwandte numerische oder strukturelle Chromosomenveränderungen auftreten. Eine Häufung komplexer Anomalien ist bei sekundären, insbesondere therapieassoziierten akuten myeloischen Leukämien (15) und im fortgeschrittenen Lebensalter (>60. Lebensjahr) (16) zu beobachten.

- AML mit normalem Karyotyp (CN-AML). Sie kommt bei ca. 50% der erkrankten Personen vor und stellt somit unter zytogenetischen Gesichtspunkten die größte Subgruppe dar.

Des Weiteren können zytogenetische Veränderungen in drei unterschiedliche Prognosegruppen eingeteilt werden, die je nach Arbeit etwas anders definiert werden (12;17). Eine weit verbreitete Einteilung ist folgende (17):

- Günstig – t(15;17); t(8;21); inv(16)
- Intermediär – normaler Karyotyp, andere Abweichungen vom Karyotyp
- Ungünstig – 3q21q26 Abweichungen; 5q-/5; 7q-/7; 11q23 Abweichungen; 12p Abweichungen; 17p Abweichungen; Komplex aberrante Karyotypen (s.o.)

1.5.3. Molekulargenetik:

Die Molekulargenetik erlaubt eine weitere Unterteilung der großen Gruppe der Patienten mit CN-AML in Untergruppen mit unterschiedlicher Prognose. Hierbei stehen zwei Gene im Vordergrund, deren Mutationen einzeln oder kombiniert auftreten können:

- FLT3-LM:

FLT3-LM treten am häufigsten in Korrelation mit einem normalen Karyotyp auf (18). Des Weiteren kommen sie bei ca. 20% der AML Patienten vor (19). Sie sind mit einem ungünstigeren Gesamtüberleben und häufigeren Rezidiven assoziiert (20).

- NPM1:

Eine Mutation im Nukleophosmin1-Gen tritt bei circa einem Drittel aller Patienten mit akuter myeloischer Leukämie auf. NPM1 ist somit nach heutigem Kenntnisstand das am häufigsten mutierte Gen bei AML-Patienten (21). Eine Mutation im NPM1-Gen führt bei CN-AML und Abwesenheit einer FLT3-ITD zu einer eher günstigen Prognose hinsichtlich Gesamtüberleben und ereignisfreiem Überleben (22-25).

1.5.4. WHO-Klassifikation:

Die aktuelle WHO-Klassifikation (1) von 2008 berücksichtigt neben der zytomorphologischen und zytochemischen Einteilung nach der FAB-Klassifikation auch zyto- und molekulargenetische Merkmale sowie weitere klinische Faktoren. Dabei werden vier Subgruppen unterschieden:

AML mit rekurrenten zytogenetischen Alterationen	- AML mit t(8;21)(q22;q22), RUNX1/RUNX1T1 - Akute Promyelozytenleukämie [AML mit t(15;17)(q22;q11-12) und Varianten, PML/RAR α] - AML mit abnormen Knochenmarkeosinophilen [inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q11), CBF β /MYH11] - AML mit 11q23(MLL)-Aberrationen
AML mit Multilinien-Dysplasie	- AML mit vorangegangenen myelodysplastischem Syndrom - AML ohne vorangegangenes myelodysplastisches Syndrom

Therapiebedingte AML und MDS	<ul style="list-style-type: none"> - Alkylanzienassoziiert - Epipodophyllotoxinassoziiert (einige mögen lymphoid sein) - Andere Typen
AML ohne weitere Spezifizierung	<ul style="list-style-type: none"> - Minimal differenzierte AML - AML ohne Reifung - AML mit Reifung - Akute myelomonozytäre Leukämie - Akute monozytäre Leukämie - Akute erythroide Leukämie - Akute megakaryozytäre Leukämie - Akute basophile Leukämie - Akute Panmyelose mit Myelofibrose

Tabelle 2: WHO-Klassifikation (1)

1.6. Prognosefaktoren der AML:

Der wichtigste unabhängige prognostische Faktor der akuten myeloischen Leukämie bildet die Zytogenetik (Karyotyp) der leukämischen Blasten. Hervorzuheben sind hierbei die Patienten mit komplex aberrantem Karyotyp, da diese eine besonders schlechte Prognose unter den Erkrankten aufzeigen. Eine ausführliche Erklärung der zytogenetischen Aberrationen erfolgte bereits im Abschnitt 1.5.2. Bei CN-AML Patienten erlauben molekulargenetische Untersuchungen weitere prognostische Unterscheidungen (s.o.). Als zweiter wichtiger Prognosefaktor der AML ist das Patientenalter zu nennen, da die Prognose der akuten myeloischen Leukämie bei älteren Patienten deutlich abnimmt (26;27). Wie in Studien gezeigt werden konnte, ist das Lebensalter ein unabhängiger Faktor für das Erreichen einer kompletten Remission (28). Dies könnte zum einen auf das gehäufte Auftreten ungünstiger Chromosomenaberrationen im höheren Alter zurückzuführen sein. Zum anderen dürfte aber auch die zunehmende Anzahl an Komorbiditäten bei betagten Patienten, die letztendlich die Therapiemöglichkeiten der akuten myeloischen Leukämie begrenzen, eine Rolle spielen. Ebenfalls starken Einfluss auf das Überleben hat die AML sekundärer Genese (sAML) (29). Von geringerer Bedeutung, jedoch ebenfalls prognosebestimmend, ist die Höhe der Leukozytenzahl zu Therapiebeginn.

1.7. AML - Therapie:

Die Chancen einer Heilung bei der akuten myeloischen Leukämie haben sich in den letzten Jahren gebessert. Allerdings kommt es nach wie vor bei vielen Erkrankten zu einem Rezidiv, und nur bei ca. 30% der Fälle kann eine dauerhafte Krankheitsfreiheit (5-Jahres RFS) erreicht werden (30).

Die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie sollte grundsätzlich im Rahmen klinischer Studien und in ausgewiesenen Zentren mit hoher Expertise erfolgen. Dort arbeiten Ärzte, die regelmäßig mit dem seltenen Krankheitsbild der AML konfrontiert werden und mit den komplizierten Therapieverfahren der Erkrankung vertraut sind. Des Weiteren gibt es in großen Zentren die besten Interventionsmöglichkeiten im Falle von Behandlungskomplikationen.

Ziel der AML-Therapie ist die Eliminierung der malignen Zellpopulation bei gleichzeitiger Wiederherstellung der normalen Hämatopoese. Insbesondere bei hohen Leukozytenzahlen und rascher Krankheitsprogredienz ist ein rasches Handeln gefordert, da sich (v.a. im jungen Lebensalter) mit jedem Tag der Therapieverzögerung die Prognose der Patienten verschlechtert (31).

1.7.1. Konservative Chemotherapie der AML:

Die Therapie der akuten myeloischen Leukämie erfolgt in aller Regel durch intravenöse Chemotherapeutika (eventuell mit anschließender allogener Stammzelltransplantation). Hierbei unterscheidet man verschiedene Therapiephasen, die im Folgenden aufgeführt sind:

- **Die Induktionstherapie**

Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (=Reduktion der Leukämiezellmasse im peripheren Blut, im Knochenmark und extramedullär (Chlorom) bis unter die morphologische Nachweisgrenze bei gleichzeitiger Wiederherstellung der normalen Hämatopoese). Dazu sind mindestens zwei Zyklen einer Hochdosis-Chemotherapie erforderlich. Je nach Studiengruppe werden hierzu verschiedene Substanzen eingesetzt. Gängige Kombinationen, die auch bei vielen Patienten der vorliegenden Auswertung

angewandt wurden, sind das TAD-HAM, HAM-HAM, sowie das S-HAM Protokoll (32).

- Die Postremissionstherapie

Sie soll zur kompletten Eliminierung leukämischer Zellpopulationen führen und damit eine endgültige Heilung der Patienten erzielen. Sie ist notwendig, da davon ausgegangen werden muss, dass zum Zeitpunkt der Remission noch residuelle leukämische Blasten im Körper vorhanden sind, die ohne weitere Behandlung zwangsläufig innerhalb weniger Monate zu einem Rezidiv der Erkrankung führen. Man unterscheidet bei der Postremissionstherapie die Konsolidierungstherapie und die Erhaltungstherapie.

o Konsolidierungstherapie

Sie kann aus einem oder mehreren Kursen einer erneuten, der Induktionstherapie vergleichbar intensiven Chemotherapie (=Chemokonsolidierung) oder der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bestehen. Sie ist jedoch besonders bei den älteren Patienten mit erheblicher Mortalität und Morbidität verbunden.

o Erhaltungstherapie

Sie wird als zyklische Polychemotherapie über Jahre weitergeführt. Dabei kommen ähnliche Substanzen zur Anwendung wie in der Induktions- und Konsolidierungstherapie, allerdings in einer niedrigeren Dosierung.

1.7.2. Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation:

Die allogene Stammzelltransplantation ist die Therapieform mit dem höchsten antileukämischen Potential. Allerdings steht dieser guten Effektivität v.a. im ersten Jahr eine relativ hohe Mortalität (NRM ~ 20%) gegenüber, die in vielen Fällen durch Therapiekomplicationen bedingt ist (33;34). Daher kommt die allogene Stammzelltransplantation nur bei biologisch „jüngeren“ Patienten (bis ca. 70 Jahre) ohne schwerwiegende Vorerkrankungen als Therapieoption in Frage. Sie wird bei

Hochrisikopatienten (mit komplex aberrantem Karyotyp oder CN-AML mit FLT3-LM) in erster Remission und bei Patienten mit therapierefraktärer AML nach erfolgter Induktionstherapie angewendet. Für viele Patienten stellt sie die einzige kurative Therapieoption dar.

Nach einer Konditionierungstherapie, die myeloablativ oder auch dosisreduziert sein kann, erfolgt die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen. Diese werden von Verwandten des Spenders (z.B. Geschwister) oder Fremdspendern gewonnen. In der Regel sollten Spender und Empfänger HLA-identisch sein, wobei auch Transplantationen von einem HLA-differenten Spender möglich sind.

Im Anschluss an eine erfolgreiche Transplantation erhofft man sich eine komplette Eradikation noch verbliebener Leukämiezellen durch einen Graft vs. Leukemia Effekt, da der Patient mit den Zellen des Spenders ein neues Immunsystem transplantiert bekommt, das residuelle Blasten und leukämische Stammzellen des Empfängers bekämpfen kann.

1.7.3. Komplikationen:

Bei der akuten myeloischen Leukämie kommt es durch die Schwere der Grunderkrankung aber auch aufgrund der intensiven Therapieregime immer wieder zu teilweise vital bedrohlichen Zwischenfällen mit vielgestaltiger klinischer Symptomatik, die eine Verlegung der Patienten auf eine Intensivstation notwendig machen. Die häufigsten Komplikationen sind im Folgenden aufgeführt:

- Tumorlysesyndrom:

Beim Tumorlysesyndrom kommt es zu einer metabolischen Entgleisung (Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie), die durch massiven und sehr raschen Zellzerfall von Leukämiezellen ausgelöst wird (35). Es tritt v.a. bei hoher Zellzahl (hohe Leukozytenwerte) und zu Beginn der Chemotherapie auf. In schweren Fällen können sich ein akutes Nierenversagen (Harnsäurenephropathie), eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) oder Mikrozirkulationsstörung durch Freisetzung von Mediatoren aus den Leukozyten entwickeln. Klinische Symptome des

Tumorlysesyndroms sind Vigilanzstörungen, Herzrhythmusstörungen, Oligo-/Anurie oder das Auftreten von Blutungen (bei DIC).

- Sepsis:

Grundlage der Sepsis bildet eine Invasion von Keimen in die Blutbahn. In vielen Fällen werden hierbei die Keime nicht von außen an den Patienten herangetragen sondern kommen aus ihm selbst (Staphylokokken aus dem Rachen, Keime aus dem Gastrointestinaltrakt, usw.). Diese Keime führen dann in der Folge zu einem SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Von einem SIRS spricht man, wenn mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sind: Temperatur >38 oder $<36^{\circ}\text{C}$, Tachykardie $>90/\text{min}$, Tachypnoe $>24/\text{min}$, Leukozyten >12.000 oder $<4.000/\mu\text{l}$ (36). Als wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen und Sepsis bei AML-Patienten ist die Dauer und Tiefe der Neutropenie zu nennen.

- Aspergilluspneumonie:

Gerade bei der akuten myeloischen Leukämie kommt es nicht selten zu atypischen Infektionen. Ursache ist die Immunkompromittierung der Erkrankten durch die Grunderkrankung selbst, aber auch durch die intensiven Behandlungsprotokolle. Besonders häufig findet man bei der AML Pilzinfektionen vor, die in den meisten Fällen durch Aspergillen verursacht sind. Prädilektionsstellen sind bei den Betroffenen die warmen und feuchten Körperstellen (Lunge und Nasennebenhöhlen), welche ein optimales Wachstumsmilieu für die Keime/Erreger bieten.

- GvHD (Graft versus Host Disease):

Bei der GvHD handelt es sich um eine Komplikation, die nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auftritt. Pathophysiologisch kommt es hierbei zu einer zytotoxischen Reaktion. Die verpflanzten Abwehrzellen eines gesunden Stammzellspenders greifen hierbei Körperzellen des Empfängers an. Betroffene Organe sind v.a. die Haut (Exanthem), die Leber (Ikterus / Leberversagen) und der Darm (Diarrhoen). Klinisch unterscheidet man eine akute GvHD, zu der es meist innerhalb von

Wochen nach Transplantation kommt, von einer chronischen GvHD. Sie tritt meist erst nach Monaten auf.

- Blutung:

Eine Blutung kommt dann zustande, wenn ein Ungleichgewicht zwischen gerinnungshemmenden und gerinnungsfördernden Faktoren vorliegt. Bei AML-Patienten ist die Mehrzahl der Blutungen durch die Thrombopenie bedingt, an welcher viele der Erkrankten leiden. Besonders gefürchtet sind intrakranielle Blutungen, da sie häufig letal enden. Ein besonderes Problem stellen Blutungen bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (FAB M3) dar. Sie werden durch die Freisetzung prokoagulatorischer Substanzen verursacht, die zu einer rasch verlaufenden disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen.

1.8. Intensivpflichtige AML – Patienten:

Nicht selten kommt es vor, dass Stationsärzte, die onkologische Patienten – insbesondere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie - auf eine Intensivstation verlegen wollen, hierbei Probleme haben (37;38). Die Gründe hierfür sind vielschichtig. Zum einen konnte in vorausgegangen Auswertungen gezeigt werden, dass die Behandlung von hämatologischen Patienten auf Intensivstation mit einem signifikant höheren Verbrauch an Ressourcen verbunden ist (39). Dies ist in Zeiten begrenzter Intensivkapazitäten in gewisser Weise ein Problem, da anderen Patienten mit weniger schweren Krankheiten unter Umständen besser geholfen werden kann. Zum anderen wird von Intensivmedizinern die Aufnahme teilweise verweigert, da sie – besonders bei Patienten hohen Alters – die Erkrankung einer akuten myeloischen Leukämie mit einer extrem schlechten Prognose assoziieren. Hierbei handelt es sich jedoch um subjektive Einschätzungen des ärztlichen Personals, die sich entwickeln konnten, da zu diesem Thema verlässliche Daten in der Literatur seit langer Zeit fehlen. Eine ausführliche Recherche bei Pubmed hat unter anderem aufgedeckt, dass in den letzten Jahren nur drei Arbeiten über dieses spezielle Kollektiv an Intensivpatienten veröffentlicht wurden. Wir setzten uns daher zum Ziel, die

Datenlage über AML-Patienten auf Intensivstation durch eine große multizentrische Auswertung zu verbessern. Dadurch erhofften wir uns, bestimmte Fragen zu diesen Patienten, auch hinsichtlich der Verlegung auf die Intensivstation, in Zukunft besser beantworten zu können. Das Ergebnis unserer Bemühungen war eine Auswertung über intensivpflichtige AML-Patienten, welche die mit Abstand höchste Fallzahl aufweisen kann, die bis dato in der Literatur zu finden ist.

1.9. Zielsetzungen:

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Zielsetzungen / Fragestellungen ausformuliert:

1. Multizentrische Akquirierung des weltweit größten Datensatzes an intensivpflichtigen Patienten mit der Grunderkrankung einer akuten myeloischen Leukämie
2. Eruiierung von Risikofaktoren für das ICU-Überleben dieser Patienten
3. Eruiierung von Risikofaktoren für das Gesamtüberleben ab Aufnahme dieser Patienten auf die Intensivstation
4. Aufdeckung häufiger Aufnahmegründe und Todesursachen von AML-Patienten unter intensivmedizinischer Behandlung
5. Klärung der Frage, ob SAPS II auch ein zuverlässiger Prognosescore für die Untergruppe der Intensivpatienten mit akuter myeloischer Leukämie ist
6. Ergeben sich daraus Verbesserungsmöglichkeiten für die Behandlung von Patienten mit AML auf Intensivstation?

2.0. Patienten und Methoden:

2.1. Datenakquirierung:

Bereits zu Beginn des Projektes war es ein Bestreben, viele Patienten in die Auswertung mit einzubeziehen, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Dieses Vorhaben war jedoch nur zu realisieren, indem man zusätzlich zur Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern die Patientendaten anderer Kliniken erhob und in die Auswertung mit einbezog. Daher entschlossen wir uns zu einem multizentrischen Vorgehen zusammen mit der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Köln und der Medizinischen Klinik II des Zentralklinikums Augsburg. Alle drei Kliniken erfüllten die Kriterien eines Hauses der Maximalversorgung.

2.2. Die Patienten:

2.2.1. Zusammenstellung des Patientenkollektivs:

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Januar 2004 bis Februar 2010. Am Uniklinikum Köln wurden Patientendaten des ganzen Zeitraums erhoben, in Augsburg und München wurden Patienten erst ab Januar 2006 in die Auswertung mit einbezogen.

Ausgewertet wurden alle AML-Patienten die innerhalb des genannten Zeitraums in einer der Kliniken auf eine internistische Intensivstation verlegt werden mussten. Patienten mit MDS oder anderen Formen einer Leukämie wurden in der Datenerhebung nicht berücksichtigt. Am Universitätsklinikum München war die Ermittlung der Patienten computergestützt über die F2-Datenbank möglich, einer Datenbank der Medizinischen Klinik III in Großhadern, in der sämtliche Aufenthalte auf der Intensivstation F2b/c seit 2006 systematisch dokumentiert wurden. Am Zentralklinikum Augsburg und Universitätsklinikum Köln wurden zur Patientenermittlung die Aufnahme- und Entlassungsbücher sowie DRG-

Abrechnungsdaten der Intensivstationen herangezogen. Unter Berücksichtigung aller Aufnahmekriterien ergab sich für die Auswertung ein Kollektiv von 264 Patienten, die im Untersuchungszeitraum 363 mal auf einer internistischen Intensivstation der oben genannten Kliniken behandelt wurden.

2.2.2. Zensierung der Aufenthalte:

Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf mehrfach auf der Intensivstation lagen, wurden in der Datenerhebung auch mehrfach aufgeführt. Intensivaufenthalte, die weniger als 2 Tage auseinander lagen, wurden zusammengefasst. Dies ist ein Vorgehen, das auch schon in anderen Auswertungen angewandt wurde (39). Des Weiteren wurden prophylaktische Intensivverlegungen auf Grund von Interventionen (z.B. für die Anlage eines zentralen Venenkatheters) nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Für die Auswertung des ICU Überlebens (ICU survival) wurden alle Intensivaufenthalte herangezogen. Für das Gesamtüberleben (Overall survival) der Patienten wurde jeweils der erste Aufenthalt auf der Intensivstation berücksichtigt.

2.3. Methoden / Erhebungskriterien:

Nach Ermittlung des Patientenkollektivs erfolgte die Datenerhebung in den verschiedenen Kliniken. In Augsburg und Köln wurden hierbei die nötigen Parameter vor Ort zusammengetragen und anschließend in München ausgewertet. Um eine möglichst vollständige Erfassung der notwendigen Daten zu gewährleisten, wurden alle zur Verfügung stehenden Datenquellen herangezogen. Ein Teil der Daten wurde computergestützt über die Kliniknetzwerke erhoben, ein anderer Teil auf konventionelle Weise im Archiv. Im Folgenden sind nun die Datenquellen der einzelnen Häuser aufgeführt.

Datenquellen am Universitätsklinikum München-Großhadern:

- Die Klinikdatenbank (iMed)
- Die Intensivdatenbank (F2-Datenbank)
- Labordatenbank
- Datenbank der Transplantationseinheit
- Datenbank des Leukämielabors
- Akten aus dem Zentralarchiv

Datenquellen am Zentralklinikum Augsburg:

- Klinikdatenbank (OpenMed)
- Akten aus dem Zentralarchiv

Datenquellen am Universitätsklinikum Köln:

- Megamanager
- Klinikdatenbank
- Akten aus dem Zentralarchiv

Es folgt eine Auflistung der Parameter, die bei der Datenerfassung berücksichtigt wurden. Besonderes Augenmerk kam hierbei den Parametern zugute, die möglicherweise das Überleben auf Intensivstation und in der poststationären Phase beeinflussen.

2.3.1. Demographische Daten und Komorbiditäten:

Bei der Erhebung der demographischen Daten wurde zunächst die Anzahl der auszuwertenden Patienten, anschließend deren Alter und Geschlecht ermittelt. Vorgegangen wurde in pseudonymisierter Form. Bei der Aufnahme der Komorbiditäten in die Auswertung wurde versucht, den Allgemein- und Gesundheitszustand des untersuchten Patientenkollektivs möglichst umfassend zu erheben und Schwerpunkte so zu legen, dass Einflussnahmen auf das Überleben aufgedeckt werden. Ähnliche Vorerkrankungen wurden in folgenden Gruppen zusammengefasst:

- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- Respiratorische Vorerkrankungen
- Diabetes mellitus
- Krankheits-/ behandlungsassoziierte Vorerkrankungen
- Maligne Vorerkrankungen

2.3.2. AML bezogene Daten:

Bei den AML-bezogenen Patientendaten wurde neben dem Datum der Erstdiagnose die Betonung auf Parameter gelegt, die bei Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie heute inzwischen routinemäßig erhoben werden. Sie dienen unter anderem der Prognosebestimmung und der Therapiefindung. Im Einzelnen sind dies die zytomorphologische Auswertung gemäß der FAB-Klassifikation, die Bestimmung des Karyotyps und die Untersuchung auf das Vorliegen einer FLT3-LM oder einer Mutation im NPM1-Gen.

2.3.3. ICU bezogene Daten:

Bei der Erhebung der intensivbezogenen Daten lag ein Schwerpunkt auf einer rein deskriptiven Beschreibung des Intensivaufenthaltes durch Ermittlung von Aufenthaltsdauer, Aufnahmegrund und respiratorischer Situation bei Aufnahme. Des Weiteren wurden der SAPSII und diverse Laborparameter (CRP, Bilirubin, Kreatinin) bei Aufnahme auf Intensivstation erhoben. Eine weitere Betonung lag darin, einen möglichen Einfluss der Intensivtherapie auf das Überleben der Patienten aufzudecken. Hierzu wurden die häufigsten intensivmedizinischen Interventionen systematisch erfasst. Im Einzelnen waren dies eine invasive maschinelle Beatmung, die Menge des eingesetzten Katecholamins (Noradrenalin) und der Einsatz einer Nierenersatztherapie.

2.3.4. Daten zum Krankheitsstatus / zum Therapiestatus:

Bei der Erfassung des Krankheitsstatus wurde das Stadium der akuten myeloischen Leukämie zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme dokumentiert. Die genaue Definition der einzelnen Stadien ist dem Abschnitt 2.4.5. zu entnehmen. Bei der Erhebung des Therapiestatus wurde die vor ICU - Aufnahme zuletzt verabreichte AML-Therapie und der Transplantationsstatus der Patienten ermittelt. Um die Kategorie der AML-Therapie einer späteren Auswertung zugänglich zu machen, war die Einführung verschiedener Gruppen notwendig. Schwerpunkt wurde hierbei vor allem auf gängige Therapieregime der AML-CG gelegt. Die genaue Einteilung des Transplantationsstatus ist dem Abschnitt 2.4.6. zu entnehmen.

2.3.5. Follow-up – Daten:

Bei der Erhebung der follow-up-Daten galt es, die Beobachtungszeit sinnvoll zu beschreiben. Entscheidend war hierbei, ob der Patient die Intensivstation in gebessertem Zustand wieder verlassen hat oder trotz Ausreizung aller intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten seine Erkrankung nicht überlebt hat. Es wurde die Zeit von ICU Aufnahme bis zum letzten Patientenkontakt (follow-up) oder dessen Versterben in Tagen erfasst. Im zweiten Fall wurde Todesdatum und Todesursache notiert.

2.4. Definition bestimmter Parameter:

Bei den meisten Parametern war eine Gruppierung notwendig, um eine spätere statistische Auswertung durchführen zu können. Zum besseren Verständnis des Ergebnisteils ist im Folgenden für einige Parameter die Zuteilung zu bestimmten Untergruppen näher erläutert.

2.4.1. Daten zur Zytomorphologie:

Die zytomorphologischen Daten wurden gemäß der FAB-Klassifikation erfasst. Hierbei wird die AML in die FAB-Klassen M0 bis M7 eingeteilt, welche die verschiedenen Ausreifungs- und Differenzierungsformen widerspiegeln (vgl. Abschnitt 1.5.1.)

2.4.2. Daten zum Karyotyp:

Die erfassten Karyotypen wurden in eine von drei Prognosegruppen eingeteilt. Hierbei unterschied man Patienten mit günstigem / intermediärem / ungünstigem Karyotyp. Wir definierten hierbei die Gruppen wie folgt (17):

- Günstig – t(15;17); t(8;21); inv(16)
- Intermediär – normaler Karyotyp, andere Abweichungen vom Karyotyp
- Ungünstig – 3q21q26 Abweichungen; 5q-/-5; 7q-/-7; 11q23 Abweichungen; 12p Abweichungen; 17p Abweichungen; Komplex aberrante Karyotypen

2.4.3 Molekulargenetische Daten:

Bei den molekulargenetischen Daten beschränkten wir uns auf die Erhebung von Mutationen im NPM1 Gen und FLT3-ITD.

2.4.4. Daten zum SAPS II:

Im SAPS II (40) werden folgende Werte berücksichtigt:

Variablen	Punkte												
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz (1/min)	70-119		40-69		120-159			>160			<40		
systolischer RR (mmHg)	100-199		>200			70-99							<70
Körpertemperatur (°C)	<39			>39									
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)*							>200		100-200		<100		
Ausfuhr Urin (l/d)	>1				0,5-1						<0,5		
Harnstoff im Serum (g/l)	<0,6						0,6-1,8			>1,8			
Leukozyten (10 ³ /mm ³)	1-20			>20								<1	
Kalium im Serum (mmol/l)	3-5			<3; >5									
Natrium im Serum (mmol/l)	125-145	>145				<125							
Bicarbonat im Serum (mmol/l)	>20			15-20			<15						
Bilirubin im Serum (µmol/l)	<68,4				68,4-102				>102				

Tabelle 3: SAPS II

*Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Variablen	Punkte					
	0	6	8	9	10	17
chronisches Leiden				metastasierte Neoplasie	hämatologische Neoplasie	AIDS
Aufnahmestatus	geplant chirurgisch	medizinisch	nicht geplant chirurgisch			

Tabelle 4: SAPS II

Variablen	Punkte								
	0	5	7	12	13	15	16	18	26
Alter des Patienten	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	>80	

Tabelle 5: SAPS II

Quelle: DIMDI-Webseite

Die nach SAPS II zu erwartende Mortalität wurde über einen im Internet frei verfügbaren SAPS II Rechner (http://www.opus12.org/SAPS_II.html) berechnet.

2.4.5. Daten zum AML-Status:

Ausschlaggebend für die Auswertung war der AML-Status bei Aufnahme in das Krankenhaus. Die Unterkategorien waren wie folgt definiert:

- Erstdiagnose / Induktion – zum Aufnahmezeitpunkt in das Krankenhaus hatte sich der Patient keiner AML Therapie bzw. lediglich einer Induktionstherapie bei Erstdiagnose unterzogen.
- No evidence of disease – zum Aufnahmezeitpunkt in das Krankenhaus war keine AML mehr nachweisbar.
- Relapse / refractory – zum Aufnahmezeitpunkt in das Krankenhaus hatte der Patient eine AML, die nach einer intensiven Therapie (z.B. abgeschlossene Induktion) zurückgekehrt war oder auf eine derartige Therapie nicht angesprochen hatte.

2.4.6. Daten zum Transplantationsstatus:

Ausschlaggebend für die Auswertung des Transplantationsstatus war im Falle einer stattgehabten allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation der Zeitpunkt der selbigen. Patienten die sich einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen hatten, wurden wie Patienten ohne Stammzelltransplantation bewertet. Für die Auswertung wurden folgende 3 Unterkategorien wie folgt definiert:

- No transplant – der Patient unterzog sich bisher keiner Stammzelltransplantation, auch nicht während des Krankenhausaufenthaltes, in dessen Verlauf er intensivpflichtig wurde
- Peritransplant – der Patient unterzog sich während des Krankenhausaufenthaltes, in dessen Verlauf er intensivpflichtig wurde, einer Stammzelltransplantation (egal ob vor oder nach dem Intensivaufenthalt)
- Posttransplant – der Patient hatte sich in einem früheren Krankenhausaufenthalt einer Stammzelltransplantation unterzogen.

2.5. Computergestützte Datenerhebung:

In einem ersten Schritt wurde mit dem Kalkulationsprogramm Microsoft Excel – Version 2003 – eine Tabelle erstellt in der alle Parameter, die auszuwerten waren, berücksichtigt wurden. In der Folge wurden dann systematisch die auszuwertenden Patientendaten in verschlüsselter Form in die Tabelle eingetragen. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten zur statistischen Analyse in das Statistikprogramm PASW Statistics – Version 17 – der Firma SPSS überführt.

2.6. Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung erfolgte zu einem kleinen Teil rein deskriptiv durch Ermittlung von Häufigkeiten, Mittelwert, Median und Konfidenzintervall. Ausgewählte Fragestellungen, die Thema dieser Dissertationsarbeit sind und im Ergebnisteil näher erläutert werden, wurden mit Hilfe univariater und multivariater Analysen ausgewertet. Hierbei kamen unter anderem folgende statistische Tests zur Anwendung:

- der log rank Test und die Cox Regression für die univariate Analyse
- Mann Whitney U Test (unabhängige Stichproben), Kreuztabellen (Kategoriale Variablen) und bivariate Korrelation nach Spearman (metrische Daten) für Korrelationsanaylsen
- die Cox Regression für die multivariate Analyse

Für die Auswertung der Tests wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Bei der multivariaten Analyse wurde forward LR vorgegangen. In die multivariate Analyse sind nur vollständige Datensätze eingeflossen. Vollständig bezieht sich hierbei auf die Variablen, die in die Regression eingegangen sind. Das heißt, wenn eine Variable, die ins Modell eingebracht wurde, fehlte, dann wurde der Patient nicht in die Auswertung mit einbezogen. Sämtliche Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm PASW Statistics – Version 17 – der Firma SPSS.

2.7. Graphische Darstellungen:

Zur Darstellung von Balkendiagrammen wurde das Programm Microsoft Excel – Version 2003 – benutzt. Die Berechnung von Kaplan Meier Kurven erfolgte mit dem Statistikprogramm PASW Statistics – Version 17 – der Firma SPSS.

3. Ergebnisse:

3.1. Vorabbemerkung:

Bei dem vorliegenden Forschungsprojekt handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientendaten, d.h. bestehende Datenbanken und Akten wurden systematisch durchsucht, die Ergebnisse zusammengetragen und ausgewertet. Hierbei wurde versucht, eine möglichst lückenlose Erfassung der erforderlichen Parameter zu erzielen. In bestimmten Fällen war dies jedoch nicht möglich, insbesondere bei den molekulargenetischen Daten, da diese erst im Laufe des Untersuchungszeitraums routinemäßig bestimmt wurden. In solchen Fällen wurde bei der statistischen Auswertung jeweils die Untergruppe ausgewertet, bei der die entsprechenden Daten erhoben werden konnten.

3.2. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs:

Im Abschnitt 3.2. beziehen sich die Prozentangaben im Textfluss (nicht Tabellen) – soweit nicht explizit anders erwähnt – auf die Auswertung der jeweils ersten ICU-Aufenthalte der Patienten, woraus die Daten für das Gesamtüberleben (overall survival) errechnet wurden.

In den Tabellen werden jeweils die Daten für alle ICU-Aufenthalte (woraus sich die Daten für das Überleben der Intensivstation errechnen) den Daten für den jeweils ersten Intensivaufenthalt gegenübergestellt. Um die Daten der beteiligten Kliniken besser vergleichen zu können, sind in den folgenden Tabellen die Parameter nach Zentren aufgeschlüsselt.

3.2.1. Demographische Daten des untersuchten Patientenkollektivs:

Ausgewertet wurden die Daten von 264 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, die zwischen Januar 2004 und Februar 2010 insgesamt 363 mal auf einer internistischen Intensivstation behandelt wurden. Die Daten der Uniklinik Köln

umfassen den Zeitraum von 2004 bis 2010, während in den anderen Zentren Patienten erst ab Januar 2006 in die Auswertung mit einbezogen werden konnten. Das Universitätsklinikum Köln steuerte mit 193 ICU-Verlegungen die meisten Aufenthalte der Auswertung bei. An zweiter und dritter Stelle folgten das Universitätsklinikum München mit 124 und das Zentralklinikum Augsburg mit 46 Aufenthalten. In den Jahren 2006 bis 2009 erfolgten zwischen 70 und 85 ICU Verlegungen von AML-Patienten auf oben genannte Intensivstationen. Die Jahre 2004 (n=11) und 2005 (n=48) konnten nur deutlich niedrigere Aufenthaltszahlen aufweisen.

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Alle Aufenthalte				
• Anzahl	n = 46 (12,7%)	n = 193 (53,2%)	n = 124 (34,2%)	n = 363
• Alter (Jahren)				
1. Mittelwert	61,3	53,6	55,2	55,1
2. Median	67,4	66,0	58,4	57,2
• Geschlecht	w 26 (56,5%) m 20 (43,5%)	w 94 (48,7%) m 99 (51,3%)	w 49 (39,5%) m 75 (60,5%)	w 169 (46,6%) m 194 (53,4%)
Patienten (1. Aufenthalt)				
• Anzahl	n = 40 (15,1%)	n = 128 (48,5%)	n = 96 (36,4%)	n = 264
• Alter (Jahren)				
1. Mittelwert	61,2	53,1	56,9	55,7
2. Median	67,4	55,8	60,4	58,3
• Geschlecht	w 23 (57,5%) m 17 (42,5%)	w 62 (48,4%) m 66 (51,6%)	w 38 (39,6%) m 58 (60,4%)	w 123 (46,6%) m 141 (53,4%)

Tabelle 6: Demographische Daten des untersuchten Kollektivs.

Jahr	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Anzahl der Aufnahmen	11	48	70	71	85	78

Tabelle 7: Anzahl der Intensiv-Aufenthalte, die pro Jahr ausgewertet wurden.

Bei der Geschlechterverteilung standen 123 (46,6%) weibliche Patienten 141 (53,4%) männlichen Patienten gegenüber. Das durchschnittliche Alter bei Aufnahme auf Intensivstation betrug 55,7 (Median 58,3) Jahre. Der jüngste Patient war 19 Jahre, der älteste 85 Jahre alt.

Dekade	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Anzahl (Aufenthalte)	31	32	52	91	111	40	6

Tabelle 8: Altersverteilung des Kollektivs in Dekaden

Die genaue Altersverteilung (in Dekaden) ist Tabelle 8 zu entnehmen. Hier zeigt sich, dass das Gros der ICU-Verlegungen in der sechsten und siebten Dekade erfolgte. In der achten und neunten Dekade nahmen die ICU-Verlegungen dann wieder deutlich ab.

3.2.2. Komorbiditäten des untersuchten Patientenkollektivs:

Bei der Auswertung der Begleiterkrankungen zeigte sich, dass mehr als ein Drittel der Patienten (n = 109; 41,3%) zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation an kardiovaskulären Vorerkrankungen litt. Ebenfalls häufig (n = 56; 21,2%) traten Vorerkrankungen auf, die mit der bestehenden AML-Erkrankung selbst oder deren Therapie in engem Zusammenhang standen. Hinsichtlich des Bestehens einer Erkrankung des respiratorischen Systems (n = 32; 12,1%), eines Diabetes mellitus (n = 27; 10,2%) oder einer früher durchgemachten malignen Erkrankung (n = 23; 8,7%) bestanden keine großen Unterschiede.

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	16 (34,8%)	96 (49,7%)	41 (33,1%)	153 (42,1%)
Respiratorische Vorerkrankungen	6 (13%)	22 (11,4%)	17 (13,7%)	45 (12,4%)
Diabetes mellitus	3 (6,5%)	19 (9,8%)	13 (10,5%)	35 (9,6%)
krankheits-/behandlungsassoziierte Vorerkrankungen	5 (10,9%)	43 (22,3%)	44 (35,5%)	92 (25,3%)
Maligne Vorerkrankungen	7 (15,2%)	19 (9,8%)	7 (5,6%)	33 (9,1%)

Tabelle 9: Komorbiditäten des untersuchten Kollektivs (alle Aufenthalte)

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	15 (37,5%)	62 (48,4%)	32 (33,3%)	109 (41,3%)
Respiratorische Vorerkrankungen	4 (10,0%)	15 (11,7%)	13 (13,5%)	32 (12,1%)
Diabetes mellitus	3 (7,5%)	14 (10,9%)	10 (10,4%)	27 (10,2%)
krankheits-/behandlungsassoziierte Vorerkrankungen	4 (10,0%)	21 (16,4%)	31 (32,3%)	56 (21,2%)
Maligne Vorerkrankungen	6 (15,0%)	11 (8,6%)	6 (6,3%)	23 (8,7%)

Tabelle 10: Komorbiditäten des untersuchten Patientenkollektivs (Patienten/1. Aufenthalt)

3.2.3. AML bezogene Daten:

Die genaue zytomorphologische Verteilung gemäß der FAB-Klassifikation ist Tabelle 11 und 12 zu entnehmen. Häufigster Subtyp war mit 22,0% (n = 58) die AML M2 gefolgt von der sAML mit 20,8% (n = 55). Die Untersuchung der zytogenetischen Daten zeigte, dass mehr als die Hälfte (n = 145; 54,9%) der Patienten mit einem Karyotyp intermediärer Prognose auf die Intensivstation verlegt wurde. Ein Viertel der Patienten hatte einen ungünstigen Karyotyp und knapp 10% konnten einen Karyotyp mit günstiger Prognose aufweisen. In der Auswertung der Molekulargenetik waren 16,7% (n = 44) der Patienten die auf FLT3 LM untersucht wurden bezüglich des Parameters positiv, bei der NPM1 Mutation waren es 23,5% (n = 62). Eine vollständige Erhebung der Parameter war hier sehr schwer, da die molekulargenetischen Daten erst im Laufe des Untersuchungszeitraums routinemäßig bei allen Patienten bestimmt wurden und daher oft nicht zur Verfügung standen.

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Zytomorphologie				
0	6 (13%)	3 (1,6%)	20 (16,1%)	29 (8,0%)
1	3 (6,5%)	17 (8,8%)	10 (8,1%)	30 (8,3%)
2	14 (30,4%)	45 (23,3%)	22 (17,7%)	81 (22,3%)
3	1 (2,2%)	16 (8,3%)	5 (4,0%)	22 (6,1%)
4	8 (17,4%)	37 (19,2%)	22 (17,7%)	67 (18,5%)
5	1 (2,2%)	30 (15,5%)	2 (1,6%)	33 (9,1%)
6	0 (0%)	5 (2,6%)	3 (2,4%)	8 (2,2%)
Sekundäre AML	10 (21,7%)	31 (16,1%)	37 (29,8%)	78 (21,5%)
Zytogenetik				
favorable	1 (2,2%)	21 (10,9%)	10 (8,1%)	32 (8,8%)
intermediate	29 (63,0%)	86 (44,6%)	87 (70,2%)	202 (55,6%)
unfavorable	12 (26,1%)	58 (30,1%)	21 (16,9%)	91 (25,1%)
Molekulargenetik				
FLT 3LM	6 (13,0%)	28 (14,5%)	23 (18,5%)	57 (15,7%)
NPM1	13 (28,3%)	30 (15,5%)	32 (25,8%)	75 (20,7%)
FLT3LM + NPM1				
--	19 (41,3%)	65 (33,7%)	66 (53,2%)	150 (41,3%)
+-	0 (0%)	12 (6,2%)	8 (6,5%)	20 (5,5%)
-+	5 (10,9%)	16 (8,3%)	18 (14,5%)	39 (10,7%)
++	5 (10,9%)	11 (5,7%)	13 (10,5%)	29 (8,0%)

Tabelle 11: AML bezogene Daten (alle Aufenthalte)

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Zytomorphologie				
0	5 (12,5%)	3 (2,3%)	12 (12,5%)	20 (7,6%)
1	3 (7,5%)	10 (7,8%)	9 (9,4%)	22 (8,3%)
2	11 (27,5%)	29 (22,7%)	18 (18,8%)	58 (22,0%)
3	1 (2,5%)	8 (6,3%)	4 (4,2%)	13 (4,9%)
4	6 (15,0%)	26 (20,3%)	21 (21,9%)	53 (20,1%)
5	1 (2,5%)	20 (15,6%)	2 (2,1%)	23 (8,7%)
6	0 (0%)	5 (3,9%)	2 (2,1%)	7 (2,7%)
Sekundäre AML	10 (25,0%)	20 (15,6%)	25 (26,0%)	55 (20,8%)
Zytogenetik				
favorable	1 (2,5%)	15 (11,7%)	7 (7,3%)	23 (8,7%)
intermediate	24 (60%)	55 (43,0%)	66 (68,8%)	145 (54,9%)
unfavorable	11 (27,5%)	37 (28,9%)	18 (18,8%)	66 (25,0%)
Molekulargenetik				
FLT 3LM	6 (15,0%)	19 (14,8%)	19 (19,8%)	44 (16,7%)
NPM1	12 (30,0%)	23 (18,0%)	27 (28,1%)	62 (23,5%)
FLT3LM + NPM1				
--	15 (37,5%)	42 (32,8%)	51 (53,1%)	108 (40,9%)
++	0 (0%)	7 (5,5%)	6 (6,3%)	13 (4,9%)
+-	4 (10,0%)	12 (9,4%)	15 (15,6%)	31 (11,7%)
++	5 (12,5%)	9 (7,0%)	11 (11,5%)	25 (9,5%)

Tabelle 12: AML bezogene Daten (Patienten/1. Aufenthalt)

3.2.4. Intensivbezogene Daten:

Die Liegezeit der Patienten auf der Intensivstation war in allen beteiligten Zentren etwa gleich lang. Sie betrug im Durchschnitt 8,6 (Median 3,0) Tage. Blickt man auf die Verteilung der Aufnahmegründe, so wird deutlich, dass fast die Hälfte der Patienten (n = 122; 46,2%) zur Behandlung einer Sepsis oder Infektion auf die Intensivstation verlegt wurde. An zweiter und dritter Stelle folgten hier neurologische (n = 30; 11,4%) und kardiovaskuläre (n = 25; 9,5%) Probleme. Die Kategorie „andere Gründe“, die mit 33% (n = 87) relativ stark vertreten war, wurde zwecks der Übersicht und einer besseren Auswertbarkeit eingeführt. Sie subsumiert verschiedene Aufnahmegründe.

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Dauer auf Intensivstation (Tage)				
1. Mittelwert	9,7	8,1	8,4	8,4
2. Median	4,0	3,0	4,0	3,0
Aufnahmegrund				
Kardiovaskuläre Probleme	8 (17,4%)	19 (9,8%)	9 (7,3%)	36 (9,9%)
Neurologische Probleme	9 (19,6%)	18 (9,3%)	20 (16,1%)	47 (12,9%)
Infektion / Sepsis	21 (45,7%)	97 (50,3%)	45 (36,3%)	163 (44,9%)
Andere Gründe	8 (17,4%)	59 (30,6%)	49 (39,5%)	116 (32,0%)
SAPS II				
1. Mittelwert	48,4	48,8	52,6	50,5
2. Median	45,5	48,5	51,0	49,0

Respiratorische Probleme bei Aufnahme?				
Ja	31 (67,4%)	127 (65,8%)	89 (71,8%)	247 (68,0%)
nein	15 (32,6%)	66 (34,2%)	34 (27,4%)	115 (31,7%)
Beatmung				
ja	23 (50%)	82 (42,5%)	74 (59,7%)	179 (49,3%)
nein	21 (45,7%)	96 (49,7%)	45 (36,3%)	162 (44,6%)
Katecholamine				
keine	15 (32,6%)	73 (37,8%)	33 (26,6%)	121 (33,3%)
<1mg/h	8 (17,4%)	18 (9,3%)	16 (12,9%)	42 (11,6%)
1-3mg/h	16 (34,8%)	28 (14,5%)	26 (21,0%)	70 (19,3%)
>3mg/h	4 (8,7%)	10 (5,2%)	43 (34,7%)	57 (15,7%)
Nierenersatztherapie				
ja	11 (23,9%)	38 (19,7%)	39 (31,5%)	88 (24,2%)
nein	33 (71,7%)	154 (79,8%)	80 (64,5%)	267 (73,6%)

Tabelle 13: Intensivbezogene Daten (alle Aufenthalte)

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Dauer auf Intensivstation (Tage)				
1. Mittelwert	9,6	8,5	8,4	8,6
2. Median	4,0	3	4,0	3,0
Aufnahmegrund				
Kardiovaskuläre Probleme	8 (20,0%)	12 (9,4%)	5 (5,2%)	25 (9,5%)
Neurologische Probleme	7 (17,5%)	8 (6,3%)	15 (15,6%)	30 (11,4%)
Infektion / Sepsis	18 (45,0%)	68 (53,1%)	36 (37,5%)	122 (46,2%)
Andere Gründe	7 (17,5%)	40 (31,3%)	40 (41,7%)	87 (33,0%)
SAPS II				
1. Mittelwert	47,9	48,2	51,5	49,9
2. Median	44,0	48,2	50,0	48,0
Respiratorische Probleme bei Aufnahme?				
ja	26 (65,0%)	84 (65,6%)	68 (70,8%)	178 (67,4%)
nein	14 (35,0%)	44 (34,4%)	28 (29,2%)	86 (32,6%)
Beatmung				
ja	19 (47,5%)	54 (42,2%)	57 (59,4%)	130 (49,2%)
nein	19 (47,5%)	67 (52,3%)	36 (37,5%)	122 (46,2%)
Katecholamine				
keine	13 (32,5%)	49 (38,3%)	27 (28,1%)	89 (33,7%)
<1mg/h	6 (15,0%)	11 (8,6%)	11 (11,5%)	28 (10,6%)
1-3mg/h	15 (37,5%)	17 (13,3%)	22 (22,9%)	54 (20,5%)
>3mg/h	3 (7,5%)	7 (5,5%)	32 (33,3%)	42 (15,9%)
Nierenersatztherapie				
ja	10 (25,0%)	22 (17,2%)	30 (31,3%)	62 (23,5%)
nein	28 (70,0%)	105 (82,0%)	63 (65,6%)	196 (74,2%)

Tabelle 14: Intensivbezogene Daten (Patienten/1. Aufenthalt)

Die Auswertung der pulmonalen Situation erbrachte, dass ca. 2/3 der Patienten (n = 178; 67,4%) mit einem respiratorischen Problem auf ICU aufgenommen wurden und fast die Hälfte des Kollektivs (n = 130; 49,2%) irgendwann während des Intensivaufenthaltes beatmet werden musste. Mehr als die Hälfte der Patienten war während des ICU-Aufenthaltes katecholaminpflichtig. Hierbei benötigten die meisten

Patienten mittlere Katecholamindosen zwischen 1 und 3 mg/h. Die Durchführung einer Nierenersatztherapie war bei fast einem Viertel der Patienten (n = 62; 23,5%) notwendig.

3.2.5. Daten zum Krankheitsstatus / zum Therapiestatus:

Betrachtet man die Aufgliederung des AML-Status, so wird ersichtlich, dass mehr als die Hälfte der Patienten (n = 152; 57,6%) mit Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie oder nach abgeschlossener Induktion auf die Intensivstation verlegt wurde. Ein Rezidiv der AML oder eine refraktäre Erkrankung lag bei 25,8% (n = 68) der Patienten vor. Am seltensten waren Patienten, bei denen keine AML mehr nachweisbar war (n = 44; 16,7%). Bei der Auswertung der zuletzt verabreichten AML-Therapie vor ICU-Aufnahme waren die Patientenzahlen relativ gleichmäßig verteilt (die genauen Daten sind der Tabelle 15 und 16 zu entnehmen). Einzige Ausnahme bildete hier die Gruppe der allogenen Stammzelltransplantierten, die mit 22,3% (n = 59) relativ stark vertreten war. Bei der Analyse des Transplantationsstatus wurde ersichtlich, dass 17,4% (n = 46) der Patienten im Rahmen einer Stammzelltransplantation (peritransplant) auf ICU verlegt wurden, wohingegen 11,7% (n = 31) sich bereits in einem früheren Aufenthalt einer SZT unterzogen (posttransplant) hatten. Betrachtet man die Transplantation alleine, so waren zum Zeitpunkt der Intensivaufnahme fast ein Viertel (n = 62; 23,5%) bereits transplantiert. Die große Mehrheit (93,6%) wurde hierbei mit peripheren Blutstammzellen (PBSCT) transplantiert.

	Augsburg	Köln	München	gesamt
AML Status bei KH-Aufnahme				
Erstdiagnose / Induktion	22 (47,8%)	113 (58,5%)	59 (47,6%)	194 (53,4%)
No evidence of disease	12 (26,1%)	34 (17,6%)	22 (17,7%)	68 (18,7%)
Relapse / Refractory	12 (26,1%)	46 (23,8%)	43 (34,7%)	101 (27,8%)
Letzte Therapie vor ICU Aufnahme				
S-HAM	0 (0%)	18 (9,3%)	18 (14,5%)	36 (9,9%)
HAM	0 (0%)	28 (14,5%)	8 (6,5%)	36 (9,9%)
TAD	0 (0%)	31 (16,1%)	13 (10,5%)	44 (12,1%)
ARA-C mono	9 (19,6%)	20 (10,4%)	14 (11,3%)	43 (11,8%)
Konditionierung vor SZT	1 (2,2%)	6 (3,1%)	6 (4,8%)	13 (3,6%)
SZT	12 (26,1%)	40 (20,7%)	39 (31,5%)	91 (25,1%)
7+3 und andere	20 (43,5%)	22 (11,4%)	12 (9,7%)	54 (14,9%)
Keine AML Therapie	4 (8,7%)	28 (14,5%)	14 (11,3%)	46 (12,7%)

S-HAM, HAM, TAD, 7+3, other	20 (43,5%)	99 (51,3%)	51 (41,1%)	170 (46,8%)
ARA-C mono	9 (19,6%)	20 (10,4%)	14 (11,3%)	43 (11,8%)
Peritransplant	13 (28,3%)	46 (23,8%)	45 (36,3%)	104 (28,7%)
Keine AML Therapie	4 (8,7%)	28 (14,5%)	14 (11,3%)	46 (12,7%)
Transplantationsstatus				
Bisher keine Transplantation	32 (69,6%)	140 (72,5%)	74 (59,7%)	246 (67,8%)
Peritransplant	6 (13,0%)	29 (15,0%)	32 (25,8%)	67 (18,5%)
Post Transplant	8 (17,4%)	24 (12,4%)	18 (14,5%)	50 (13,8%)
Allogene SZT vor ICU Aufnahme				
ja	12 (26,1)	45 (23,3%)	41 (33,1%)	98 (27,0%)
nein	34 (73,9)	148 (76,7%)	83 (66,9%)	265 (73,0%)
Art der SZT				
Knochenmark	0 (0%)	1 (2,2%)	5 (%)	6 (6,1%)
Periphere Blutstammzellen	12 (100%)	44 (97,8%)	36 (%)	92 (93,9%)

Tabelle 15: Daten zum Krankheitsstatus / zum Therapiestatus (alle Aufenthalte)

	Augsburg	Köln	München	gesamt
AML Status bei KH-Aufnahme				
Erstdiagnose / Induktion	20 (50,0%)	83 (64,8%)	49 (51,0%)	152 (57,6%)
No evidence of disease	10 (25,0%)	20 (15,6%)	14 (14,6%)	44 (16,7%)
Relapse / Refractory	10 (25,0%)	25 (19,5%)	33 (34,4%)	68 (25,8%)
Letzte Therapie vor ICU Aufnahme				
S-HAM	0 (0%)	14 (10,9%)	17 (17,7%)	31 (11,7%)
HAM	0 (0%)	16 (12,5%)	4 (4,2%)	20 (7,6%)
TAD	0 (0%)	21 (16,4%)	9 (9,4%)	30 (11,4%)
ARA-C mono	9 (22,5%)	14 (10,9%)	12 (12,5%)	35 (13,3%)
Konditionierung vor SZT	1 (2,5%)	5 (3,9%)	4 (4,2%)	10 (3,8%)
SZT	10 (25,0%)	21 (16,4%)	28 (29,2%)	59 (22,3%)
7+3 und andere	17 (42,5%)	11 (8,6%)	9 (9,4%)	37 (14,0%)
Keine AML Therapie	3 (7,5%)	26 (20,3%)	13 (13,5%)	42 (15,9%)
S-HAM, HAM, TAD, 7+3, other	17 (42,5%)	62 (48,4%)	39 (40,6%)	118 (44,7%)
ARA-C mono	9 (22,5%)	14 (10,9%)	12 (12,5%)	35 (13,3%)
Peritransplant	11 (27,5%)	26 (20,3%)	32 (33,3%)	69 (26,1%)
Keine AML Therapie	3 (7,5%)	26 (20,3%)	13 (13,5%)	42 (15,9%)
Transplantationsstatus				
Bisher keine Transplantation	28 (70,0%)	100 (78,1%)	59 (61,5%)	187 (70,8%)
Peritransplant	6 (15,0%)	16 (12,5%)	24 (25,0%)	46 (17,4%)
Post Transplant	6 (15,0%)	12 (9,4%)	13 (13,5%)	31 (11,7%)
Allogene SZT vor ICU Aufnahme				
ja	10 (25,0%)	22 (17,2%)	30 (31,3%)	62 (23,5%)
nein	30 (75,0%)	106 (82,8%)	66 (68,8%)	202 (67,5%)
Art der SZT				
Knochenmark	0 (0%)	0 (0%)	4 (13,3%)	4 (6,4%)
Periphere Blutstammzellen	10 (100%)	22 (100%)	26 (86,7%)	58 (93,6%)

Tabelle 16: Daten zum Krankheitsstatus / zum Therapiestatus (Patienten/1. Aufenthalt)

3.2.6. Follow-up:

Das Überleben nach Aufnahme auf die Intensivstation betrug im Durchschnitt 219 Tage (Median 46,0 Tage). Rund ein Drittel der Patienten (n=89, 33,7%) verstarb im Rahmen ihres ersten Intensivaufenthaltes. Betrachtet man das Langzeitüberleben (overall survival, Tabelle 18) so wird ersichtlich, dass zwei Drittel der Patienten

(n=176; 66,7%) bis zum Ende der Datenerhebung im Februar 2010 verstarben. An erster Stelle der Todesursachenstatistik standen hier Infektionen (n = 112; 63,6%), die in den meisten Fällen mit einer Sepsis einhergingen. Deutlich seltener stand an zweiter Stelle ein Progress der AML (n = 33; 18,8%), gefolgt von Blutungskomplikationen (n = 15; 8,5%) und einer GvHD (n = 5; 2,8%) nach Stammzelltransplantation.

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Tage FU ab ICU Aufnahme				
1. Mittelwert	155,0	223,66	212,8	211,2
2. Median	25,5	55,0	36,0	44,0
Tod auf ICU				
ja	16 (34,8%)	66 (34,2%)	49 (39,5%)	131 (36,1%)
nein	30 (65,2%)	127 (65,8%)	75 (60,5%)	232 (63,9%)
Tod				
ja	33 (71,7%)	120 (62,2%)	95 (76,6%)	248 (68,3%)
nein	13 (28,3%)	73 (37,8%)	29 (23,4%)	115(31,7%)
Todesursache				
AML	5 (15,2%)	27 (22,5%)	14 (11,3%)	46 (18,5%)
Blutung	3 (9,1%)	12 (10%)	6 (4,8%)	21 (8,5%)
Infektion	24 (72,7%)	71 (59,1%)	62 (50%)	157 (63,3%)
GvHD	0 (0%)	5 (4,2%)	3 (2,4%)	8 (3,2%)
andere Gründe	1 (3,0%)	5 (4,2%)	10 (8,1%)	16 (6,5%)

Tabelle 17: Follow-up (alle Aufenthalte)

	Augsburg	Köln	München	gesamt
Tage FU ab ICU-Aufnahme				
1. Mittelwert	176,13	230,48	221,4	219,0
2. Median	34,0	74,5	35,5	46,0
Tod auf ICU				
ja	14 (35,0%)	39 (30,5%)	36 (37,5%)	89 (33,7%)
nein	26 (65,0%)	89 (69,5%)	60 (62,5%)	175 (66,3%)
Tod				
ja	29 (72,5%)	78 (60,9%)	69 (71,9%)	176 (66,7%)
nein	11 (27,5%)	50 (39,1%)	27 (28,1%)	88 (33,3%)
Todesursache				
AML	4 (13,8%)	18 (14,1%)	11 (15,9%)	33 (18,8%)
Blutung	3 (10,3%)	8 (6,3%)	4 (5,8%)	15 (8,5%)
Infektion	21 (72,4%)	46 (35,9%)	45 (65,2%)	112 (63,6%)
GvHD	0 (0%)	2 (1,6%)	3 (4,4%)	5 (2,8%)
andere Gründe	1(3,5%)	4 (3,1%)	6 (8,7%)	11 (6,3%)

Tabelle 18: Follow-up (Patienten/1. Aufenthalt)

3.3. SAPS II Auswertung:

3.3.1. Verteilung der SAPS II Werte:

In der folgenden Auswertung, die in Diagramm 1 zu sehen ist, wurde die Verteilung der SAPS II Werte im Patientenkollektiv aufgezeichnet. Im Verhältnis zu den vorliegenden Patientenzahlen wurde dann die nach SAPS II zu erwartende Mortalität dargestellt. Schließlich wurde die tatsächliche Mortalität auf der Intensivstation der nach SAPS II erwarteten Mortalität gegenübergestellt.

Die Patienten wurden hierbei SAPS II - Gruppen (Zehnerschritte) zugeteilt. Die Größe der SAPS II - Gruppen wurde durch die blauen Balken dargestellt. In jeder Gruppe konnte durch den zugehörigen medianen SAPS II die zu erwartende Mortalität berechnet werden. Diese wurde durch die schwarzen Balken in Patientenzahlen aufgezeichnet. Die Anzahl der tatsächlich verstorbenen Patienten wurde durch die roten Balken dargestellt.

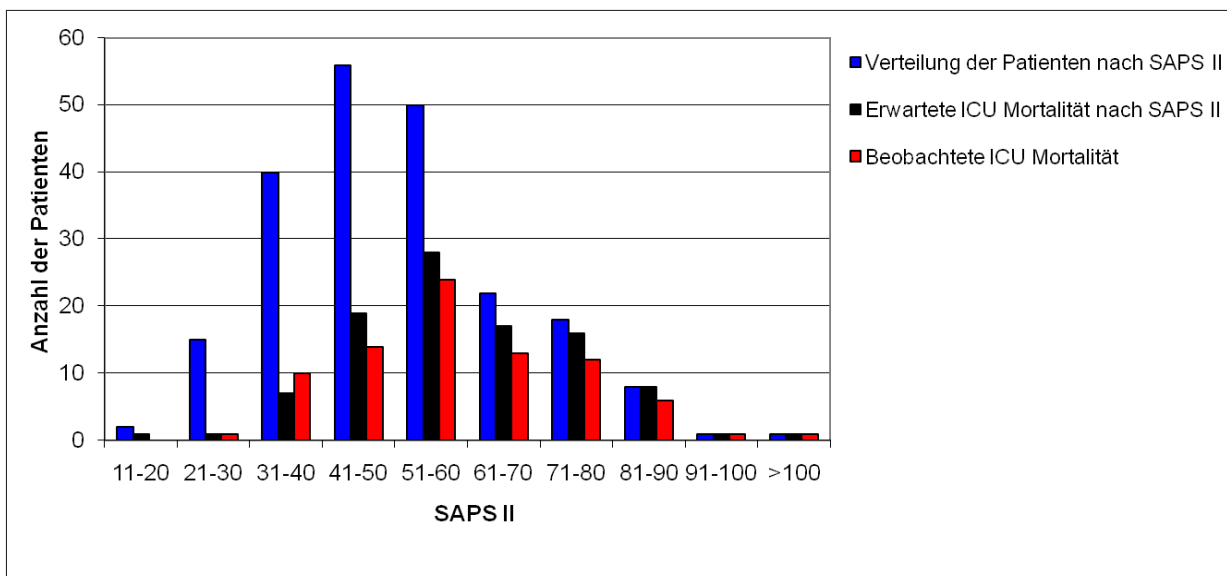


Diagramm 1: Verteilung der Patienten nach SAPS II

Das Gros der AML-Patienten (~ 68%) hatte bei Aufnahme auf Intensivstation einen SAPS II zwischen 31 und 60 Punkten (vgl. Diagramm 1). Stärkste Gruppe war jene mit SAPS II – Werten zwischen 41 und 50 Punkten (26,3%). Ebenfalls aus dem Diagramm ersichtlich ist, dass die prognostizierte Mortalität in aller Regel höher war als die tatsächliche Mortalität. Lediglich bei den sehr hohen SAPS II - Werten glichen sich prognostizierte und reale Mortalität an, allerdings bei sehr geringen Patientenzahlen.

3.3.2. SAPS II: ein guter Prognosefaktor bei AML - Patienten?

Im Abschnitt 3.3.2. folgen nun verschiedene Analysen, die sich jeweils auf eine Subgruppe des Patientenkollektivs beziehen. Dabei wurde in den jeweiligen Subgruppen die durch den SAPS II prognostizierte Mortalität der beobachteten Mortalität auf Intensivstation gegenüber gestellt. Ziel war es hierbei, den prognostischen Wert des SAPS II genauer zu überprüfen.

In den folgenden Diagrammen werden die vorhergesagte ICU-Mortalität bzw. das vorhergesagte ICU-Überleben durch die schwarzen bzw. grauen Balken dargestellt. Die roten und grünen Balken zeigen die beobachtete ICU-Mortalität und das beobachtete ICU-Überleben auf.

Berechnungen für das ICU-Überleben wurden jeweils für alle Aufenthalte und die ersten Aufenthalte der Patienten durchgeführt.

3.3.2.1. AML Status:

Bei der Auswertung des ICU-Überlebens zeigte sich, dass die vorhergesagte Mortalität bei Aufenthalten mit Erstdiagnose / Induktion durch den SAPS II deutlich höher eingeschätzt wurde, als sie letztendlich war (48,4% vs. 34,2%) (vgl. Diagramm 2 und 3). Der Unterschied betrug hier mehr als 14%. In der Gruppe, die in Remission auf die Intensivstation verlegt wurde, glichen sich die Werte für prognostizierte und tatsächliche Mortalität an (50,7% vs. 47,1%). Bei Aufenthalten im Rezidiv oder mit therapierefraktärer AML drehte sich das Verhältnis um (37,0% vs. 41,5%). Hier war die tatsächliche Mortalität höher als die vorhergesagte, wenn auch nur geringfügig. An dieser Stelle ist noch erwähnenswert, dass bei Intensivbehandlung von Patienten ohne Anhalt für eine AML das Überleben von allen Gruppen am schlechtesten war. Bezog man die Auswertung lediglich auf die jeweils ersten Aufenthalte, ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen prognostizierter und tatsächlicher ICU-Mortalität.

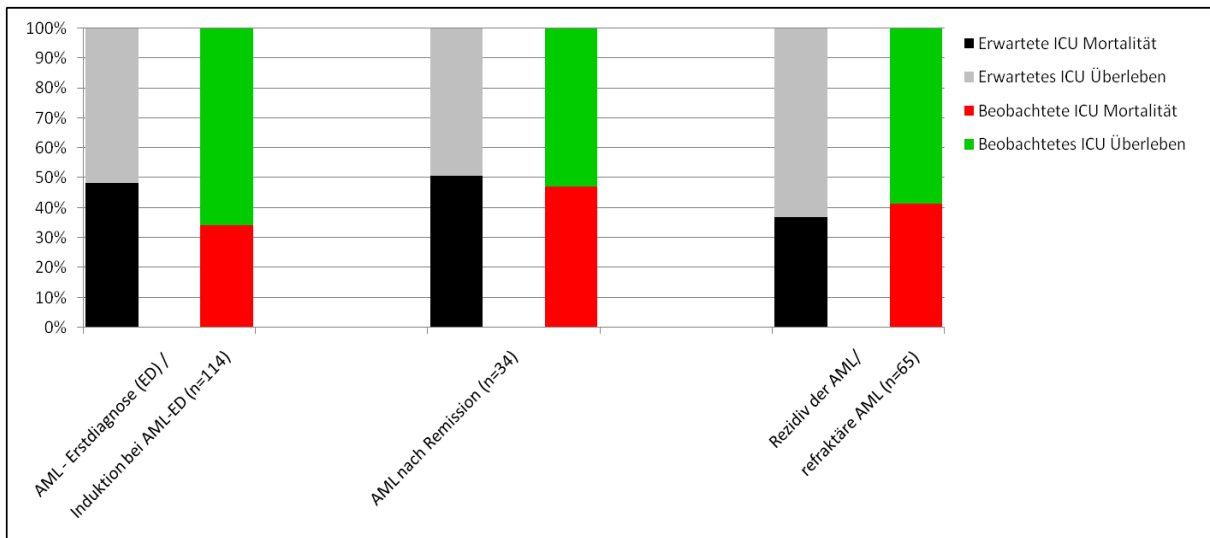


Diagramm 2: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom AML – Status (alle Aufenthalte)

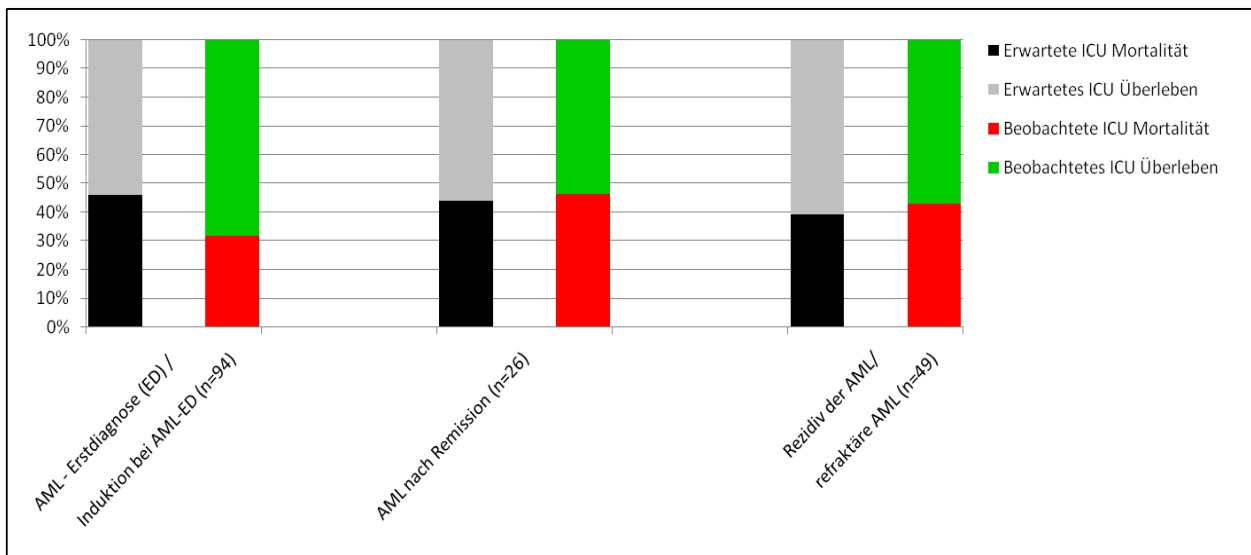


Diagramm 3: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom AML – Status (Patienten/1. Aufenthalt)

3.3.2.2. Transplantationsstatus:

In Diagramm 4 und 5 wurde die Mortalität in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus analysiert. Wie aus den Graphiken hervorgeht, schwankte die Sterblichkeit in den einzelnen Gruppen zwischen 35,7% und 48,1%. Bei der Auswertung aller Aufenthalte zeigten sich nur geringfügige Differenzen zwischen vorhergesagter und realer Mortalität. Die maximale Abweichung war mit 5,8% in der Gruppe der „Nicht-Transplantierten“ zu finden.

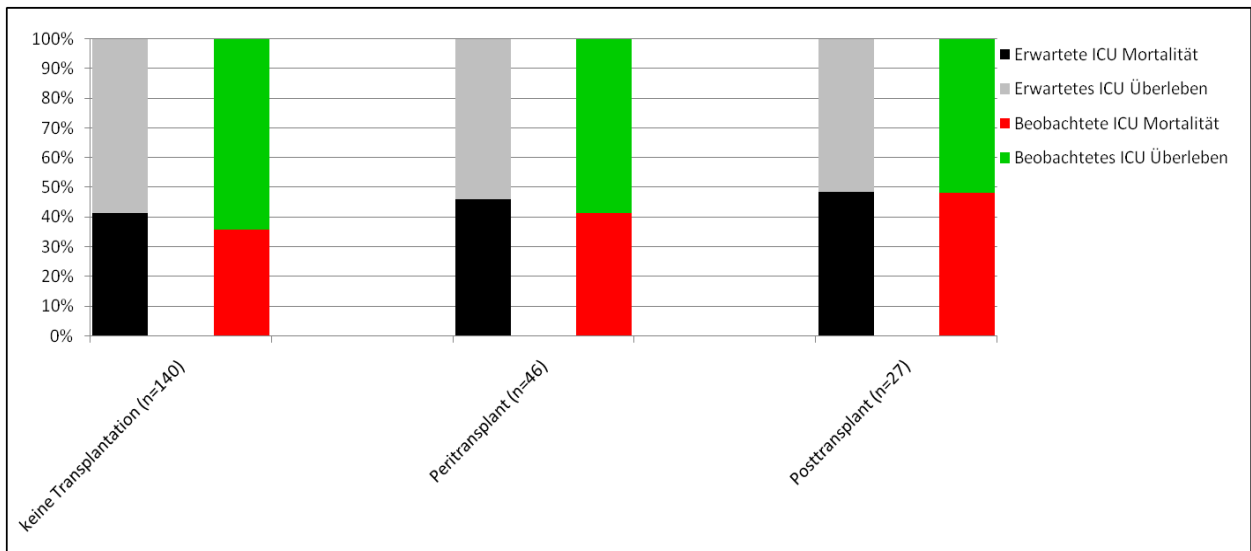


Diagramm 4: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus (alle Aufenthalte)

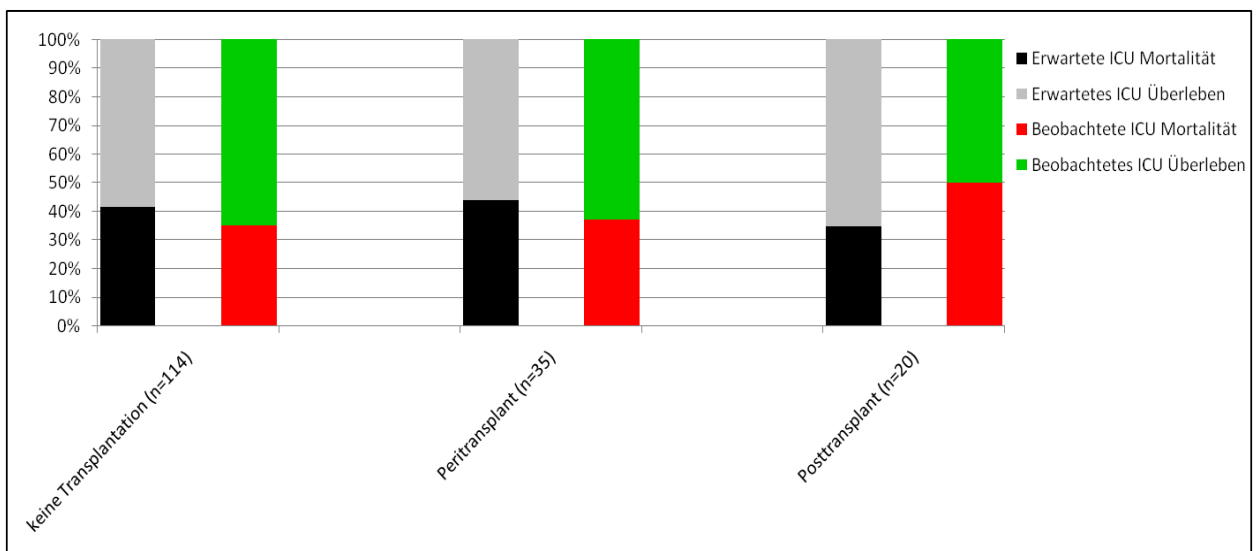


Diagramm 5: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom Transplantationsstatus (Patienten/1. Aufenthalt)

Ein völlig anderes Bild lieferte die Auswertung für lediglich den 1. Aufenthalt. Hier war die maximale Abweichung zwischen prognostizierter und tatsächlicher Mortalität bei den Patienten zu finden, die bereits im Rahmen eines früheren Krankenhausaufenthaltes transplantiert wurden. Sie lag hier bei mehr als 15%, ganz im Gegensatz zum ICU-survival (Auswertung aller Aufenthalte), wo der Unterschied nur 0,2% betrug.

3.3.2.3. Aufnahmegründe:

Die Analyse der ICU Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Aufnahmegrund erbrachte bei der Auswertung aller Aufenthalte zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen erwarteter und beobachteter Mortalität (vgl. Diagramm 6). Am stärksten waren diese in der Gruppe mit kardiovaskulärem Aufnahmegrund (Differenz: 31,7%) ausgeprägt, gefolgt von der Gruppe mit neurologischem Aufnahmegrund (Differenz: 17,8%). Die Prognose bei Patienten, die auf Grund einer Infektion / Sepsis oder anderen Diagnosen auf die Intensivstation aufgenommen wurden, fiel erstaunlich gut aus. Die Beschränkung der Analyse auf den ersten Intensivaufenthalt (vgl. Diagramm 7) zeigte keine wesentlichen Verbesserungen der Prognoseeinschätzung. Hier betrug der Unterschied der Prognose in der Patientengruppe mit kardiovaskulärem Aufnahmegrund sogar 34,1%.

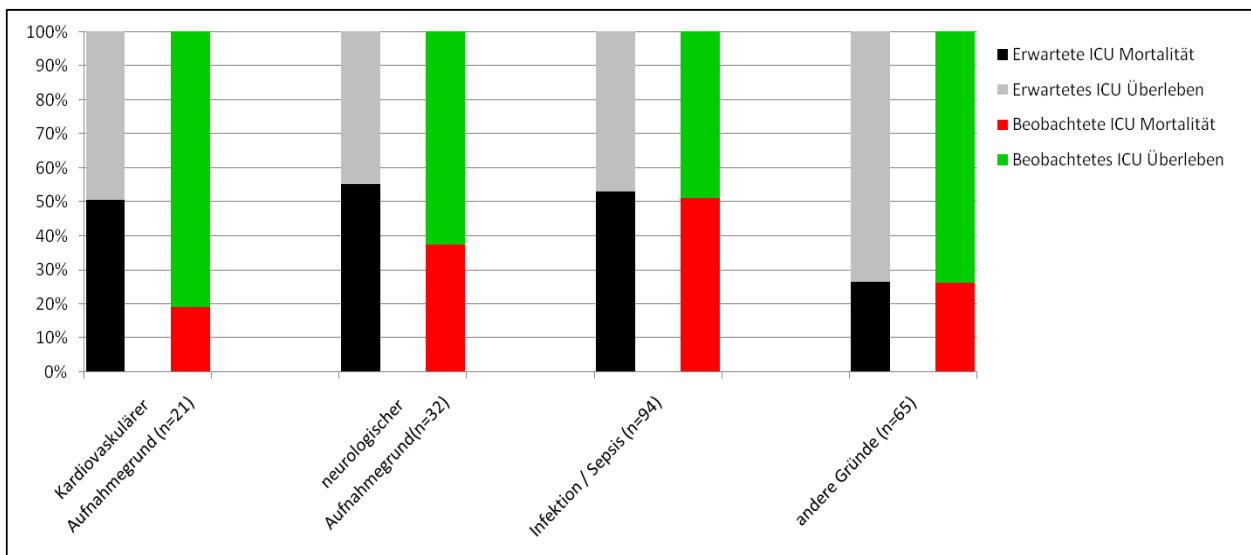


Diagramm 6: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom Aufnahmegrund auf Intensiv (alle Aufenthalte)

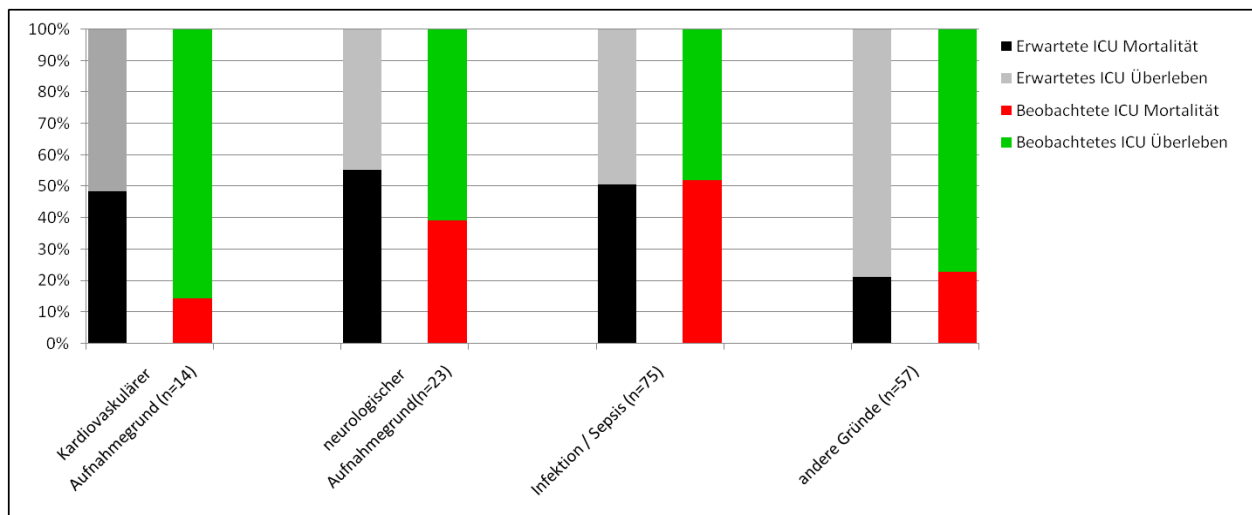


Diagramm 7: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom Aufnahmegrund auf Intensiv (Patienten/1.Aufenthalt)

3.3.2.4. Intensivmedizinische Parameter:

Bei der Analyse der intensivmedizinischen Interventionen zeigte sich, dass sowohl die Notwendigkeit einer invasiven maschinellen Beatmung als auch die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie erheblichen Einfluss auf das ICU-Überleben hatte (vgl. Diagramm 8 und 9). Bei der Auswertung aller Aufenthalte zeigte sich, dass nur 35,0% der auf ICU Verlegten, die beatmet wurden, den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebten. Bei den nicht Beatmeten betrug die Anzahl der Überlebenden 95,6%. Die Auswertung der Nierenersatztherapie zeigte einen ähnlichen Unterschied im Überleben (21,1% vs. 76,6%). Untersuchte man den prognostischen Wert des SAPS II, so fiel auf, dass er im Falle von intensivmedizinischen Interventionen die ICU-Mortalität stets unterschätzte, beim Ausbleiben derselben die ICU Mortalität jedoch überschätzte. Bei der Auswertung lediglich des ersten Aufenthaltes ergaben sich bezüglich der ICU Sterblichkeit keine wesentlichen Unterschiede.

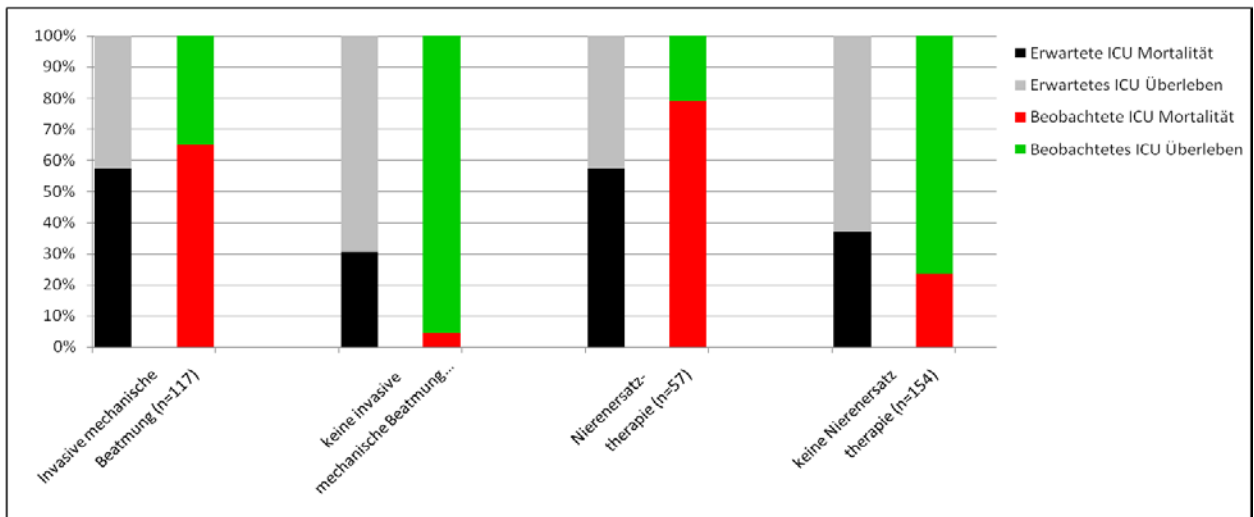


Diagramm 8: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit von invasiver mechanischer Beatmung / Nierenersatztherapie (alle Aufenthalte)

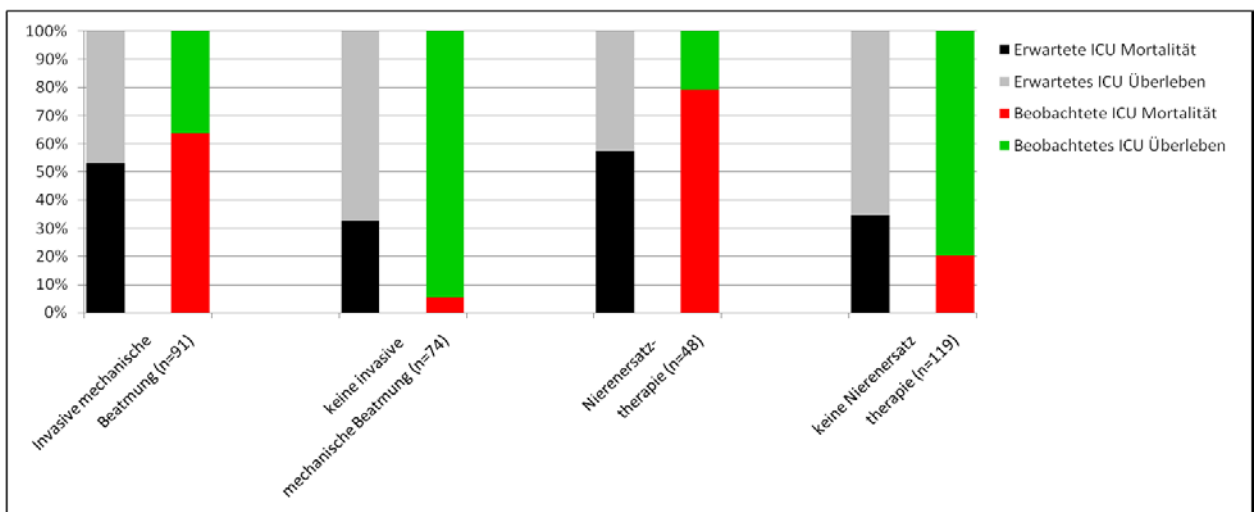


Diagramm 9: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit von invasiver mechanischer Beatmung / Nierenersatztherapie (Patienten/1.Aufenthalt)

3.3.2.5. Alter in Dekaden:

In Diagramm 10 und 11 wurde die ICU-Mortalität in Abhängigkeit vom Alter untersucht. Bei der Auswertung aller Aufenthalte betrug die tatsächliche ICU-Sterblichkeit in allen Altersklassen zwischen 25 und 40% und lag mit Ausnahme der 3. und 5. Dekade immer niedriger als die durch SAPSII vorhergesagte ICU-Mortalität. Bei der prognostizierten Mortalität waren im mittleren Altersbereich (4.-8. Dekade) die Werte in etwa gleich hoch, in der 3. Dekade wurde die prognostizierte Mortalität sehr niedrig (12%), in der 9. Dekade sehr hoch (fast 70%) eingeschätzt.

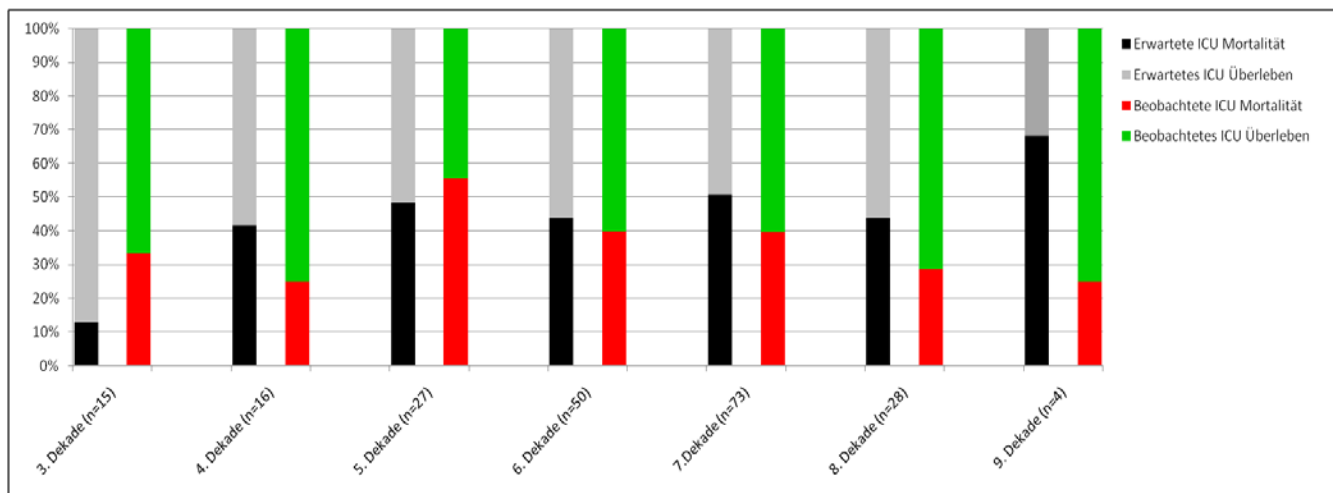


Diagramm 10: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom Alter (Dekaden) (alle Aufenthalte)

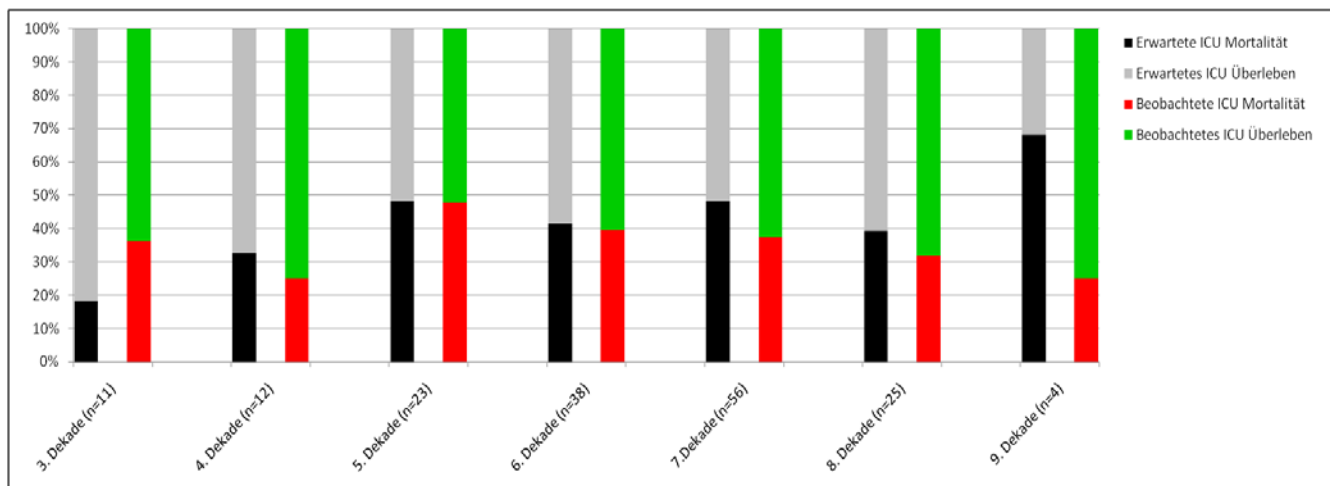


Diagramm 11: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom Alter (Dekaden) (Patienten/1.Aufenthalt)

Hierdurch ergaben sich bei den sehr jungen und sehr alten Menschen extreme Unterschiede zwischen vorhergesagter und tatsächlicher Mortalität (in der 3. Dekade Differenz von 20,5%; in der 9. Dekade Differenz von 43,1%). Die Auswertung der jeweils ersten Aufenthalte fiel ähnlich aus.

3.3.2.6. Katecholaminbedarf:

Bei der Mortalitätsanalyse in Abhängigkeit vom Katecholaminbedarf der Patienten zeigte sich, dass mit zunehmendem Bedarf sowohl die prognostizierte als auch die reale Mortalität anstiegen (vgl. Diagramm 12 und 13). In der Gruppe ohne Katecholamingabe sind weniger als 10% verstorben, wohingegen hier eine Mortalität von 25% vorhergesagt wurde.

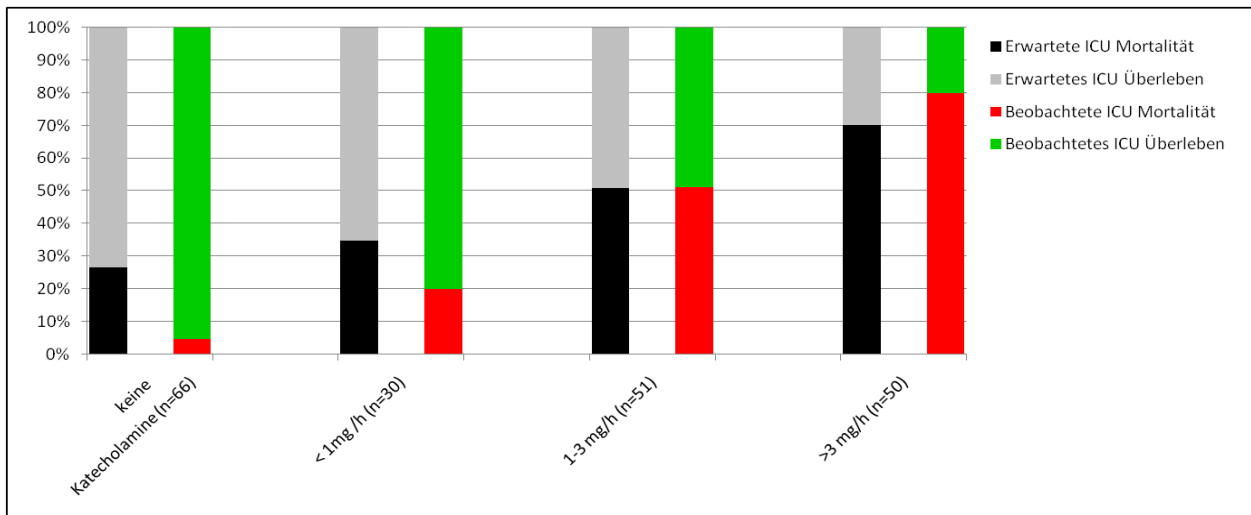


Diagramm 12: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom Katecholaminbedarf (alle Aufenthalte)

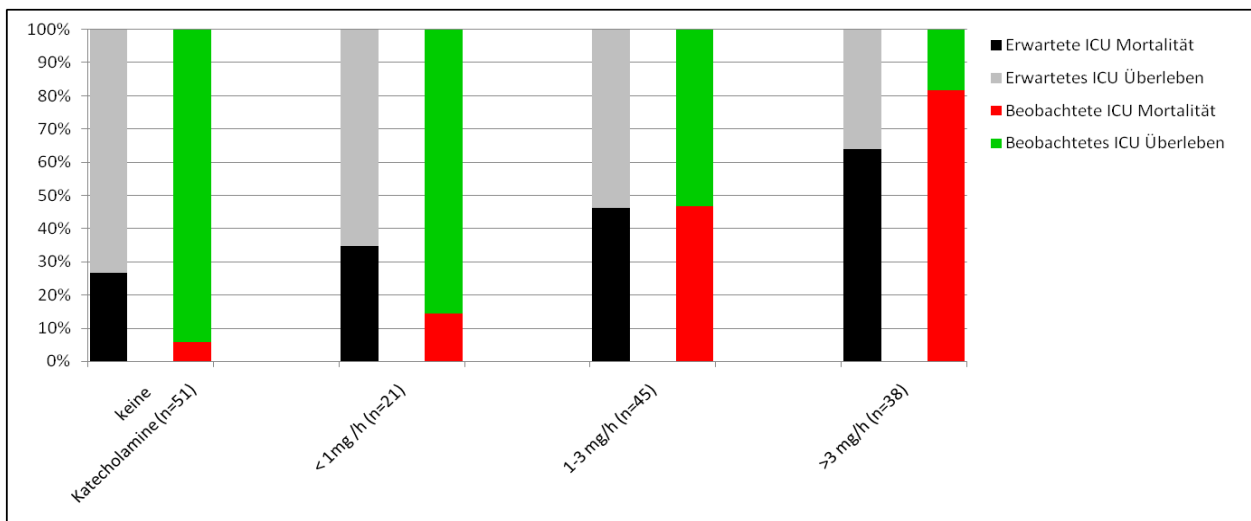


Diagramm 13: ICU – Mortalität (Median) in Abhängigkeit vom Katecholaminbedarf (Patienten/1.Aufenthalt)

Dies macht eine Differenz von realer zu prognostizierter Mortalität von 15% aus. Bereits bei einem Katecholaminbedarf von <1mg/h ergab sich eine wesentlich höhere Mortalität von ca. 20%. Bei einem Katecholaminbedarf von 1-3 mg stieg dann die Mortalität bereits auf 50% um dann in der Gruppe von >3 mg Katecholamingabe mit 80% Mortalität zu gipfeln. In letzterer Gruppe war die durch SAPS II prognostizierte Sterblichkeit mit 70% zu niedrig eingeschätzt.

3.4. Univariate Analyse:

3.4.1. Tabelle:

3.4.1.1. Demographische Daten:

Variablen	ICU Mortalität			
	n	p value	HR	95% KI
Alter (kontinuierlich)	363	0,337	1,01	0,99-1,02
Alter (>40y vs. ≤40y)	363	0,110	1,51	0,91-2,50
Geschlecht	363	0,481	1,13	0,80-1,61
Zentrum		0,585		
Universitätsklinikum München	124	0,598		
Klinikum Augsburg	46	0,407	0,79	0,45-1,39
Universitätsklinikum Köln	193	0,394	0,85	0,58-1,24
	Gesamtmortalität			
	n	p value	HR	95% KI
Alter (kontinuierlich)	264	0,018	1,01	1,00-1,02
Alter (>40y vs. ≤40y)	264	0,007	1,85	1,18-2,90
Geschlecht	264	0,234	1,20	0,89-1,61
Zentrum	264	0,238		
Universitätsklinikum München	96	0,239		
Klinikum Augsburg	40	0,179	0,75	0,49-1,14
Universitätsklinikum Köln	128	0,947	0,95	0,61-1,46

Tabelle 19: Univariate Analyse der demographischen Daten

Eine Mortalitätsanalyse unter Berücksichtigung des Patientenalters zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf das ICU-Outcome (vgl. Tabelle 19). Anders war dies in der Auswertung des Langzeitüberlebens. Hier hatte die Patientengruppe mit einem Alter >40 bei ICU-Aufnahme ein signifikant schlechteres Überleben. Auch bei der Betrachtung des Alters als kontinuierliche Variable hatten die älteren Patienten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Eine Auswertung nach Geschlecht und nach behandelndem Zentrum erbrachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ICU- und Gesamtüberleben.

3.4.1.2. Komorbiditäten:

In der univariaten Analyse hatte keine der erfassten Vorerkrankungen einen signifikanten Einfluss für das ICU- bzw. Gesamtüberleben (vgl. Tabelle 20).

Variablen	ICU Mortalität			
	n	p value	HR	95% KI
Vorerkrankungen				
Kardiovaskulär	363	0,664	0,93	0,65-1,31
Respiratorisch	363	0,826	0,97	0,73-1,29
Diabetes mellitus	363	0,605	0,95	0,78-1,16
Krankheits-/Behandlungsassoz.	363	0,361	1,05	0,95-1,15
Malignome	363	0,935	0,99	0,86-1,15
Andere	363	0,138	0,96	0,90-1,02
	Gesamt mortalität			
	n	p value	HR	95% KI
Vorerkrankungen				
Kardiovaskulär	264	0,374	1,15	0,85-1,54
Respiratorisch	264	0,175	0,85	0,67-1,08
Diabetes mellitus	264	0,840	0,94	0,84-1,16
Krankheits-/Behandlungsassoz.	264	0,117	1,07	0,98-1,17
Malignome	264	0,557	0,97	0,87-1,08
Andere	264	0,757	0,99	0,94-1,05

Tabelle 20: Univariate Analyse der Komorbiditäten

3.4.1.3. AML bezogene Daten:

Die Analyse der zytomorphologischen Einteilung gemäß der FAB-Klassifikation zeigte keinen nennenswerten Einfluss auf das ICU-Überleben (vgl. Tabelle 21). In einer weiteren Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde jedoch ein signifikanter Einfluss sowohl der AML M0 als auch der AML M3 deutlich. Dabei war die AML M0 mit einem schlechteren, die AML M3 mit einem besseren Outcome assoziiert.

Variablen	ICU Mortalität			
	n	p value	HR	95% KI
FAB Klassifikation	348	2,227		
M0	29	0,440		
M1	30	0,508	0,73	0,29-1,85
M2	81	0,802	0,91	0,43-1,93
M3	22	0,041	0,12	0,02-0,92
M4	67	0,833	0,92	0,41-2,04
M5	33	0,586	1,27	0,54-3,01
M6	8	0,907	1,07	0,33-3,50
sAML	78	0,813	1,09	0,53-2,27
FAB alle anderen vs. M3	348	0,033	8,56	1,19-61,48
AML Karyotyp	325	0,009		
Favourable	32	0,020		
Intermediate	202	0,006	4,21	1,50-11,82
Unfavourable	91	0,006	4,32	1,52-12,30

Nachweis einer NPM1-Mutation	245	0,720	0,91	0,56-1,49
Nachweis von FLT3-ITD	264	0,405	0,80	0,48-1,35
NPM1+FLT3-ITD- vs. other	238	0,855	0,94	0,48-1,83
% Blasten im PB	121	0,960	1,00	0,99-1,01
	Gesamtmortalität			
	n	p value	HR	95% KI
FAB Klassifikation	251	<0,001		
M0	20	<0,001		
M1	22	0,125	0,54	0,25-1,19
M2	58	0,448	0,79	0,44-1,44
M3	13	0,005	0,05	0,01-0,41
M4	53	0,416	0,78	0,42-1,43
M5	23	0,930	1,03	0,50-2,12
M6	7	0,916	0,94	0,31-2,84
sAML	55	0,096	1,64	0,92-2,94
FAB alle anderen vs. M3	251	<0,001	14,9	3,70-60,27
AML Karyotyp	234	0,006		
Favourable	23	0,009		
Intermediate	145	0,003	2,83	1,42-5,64
Unfavourable	66	0,003	3,00	1,46-6,17
Nachweis einer NPM1-Mutation	183	0,238	0,79	0,53-1,17
Nachweis von FLT3-ITD	191	0,756	0,94	0,61-1,43
NPM1+FLT3-ITD- vs. other	177	0,078	0,61	0,36-1,06
% Blasten im PB	96	0,080	1,01	1,00-1,01

Tabelle 21: Univariate Analyse der AML-bezogenen Daten

Ein hoch signifikant günstigeres Gesamtüberleben ergab sich für die AML M3 gegenüber den anderen FAB-Subgruppen. Hier zeigte die AML M3 auch ein vorteilhafteres ICU-Überleben. Eine Auswertung der zytogenetischen Daten deckte den intermediären und ungünstigen Karyotyp der Patienten als Risikofaktor sowohl für das ICU- als auch für das Gesamtüberleben auf. Hingegen konnte in der Auswertung der molekulargenetischen Daten kein signifikanter Einfluss auf das Überleben beobachtet werden. Bei den Patienten mit mutiertem NPM1-Gen ohne FLT3-ITD zeichnete sich hier jedoch die Tendenz zu einem günstigeren Gesamtüberleben ab. Bei den Blasten im peripheren Blut zeigte sich mit zunehmender Höhe die Tendenz zu einem schlechteren Gesamtüberleben.

3.4.1.4. Intensivbezogene Daten:

Der Aufnahmegrund auf Intensivstation hatte einen signifikanten Einfluss sowohl auf das ICU- als auch auf das Langzeitüberleben der Patienten (vgl. Tabelle 22). Hierbei zeigte die Kohorte mit kardiovaskulärem Aufnahmegrund die beste, die Kohorte, die

aufgrund einer Infektion oder Sepsis auf die Intensivstation verlegt wurde, die schlechteste Prognose hinsichtlich ICU- und Langzeitüberleben.

Variablen	ICU Mortalität			
	n	p value	HR	95% KI
Aufnahmegrund auf ICU	362	0,005		
Kardiovaskuläres Problem	36	0,009		
Neurologisches Problem	47	0,012	3,13	1,28-7,67
Infektion / Sepsis	163	0,003	3,26	1,49-7,13
andere Gründe	116	0,090	2,07	0,89-4,77
Dauer des Intensivaufenthalt		*		
Intensivaufenthalt Nr.	363	0,373		
1	264	0,451		
2	78	0,058	1,47	0,99-2,19
3	17	0,854	1,08	0,50-2,33
4	3	0,719	1,44	0,20-10,37
5	1	0,969	0,00	0,00-6e+211
SAPS II	213	0,002	1,02	1,01-1,04
Resp. Problem bei ICU-Aufnahme	362	0,040	1,70	1,02-2,80
Mechanische Beatmung	341	<0,001	4,48	2,31-8,69
Maximale Katecholamindosen	290	<0,001		
0 mg/h	121	<0,001		
0,1-1,0 mg/h	42	0,244	1,79	0,67-4,75
1,1-3,0 mg/h	70	<0,001	4,87	2,17-10,95
>3,0 mg/h	57	<0,001	8,53	3,83-19,00
Nierenersatztherapie	355	0,001	1,83	1,28-2,61
Kreatinin bei ICU-Aufnahme	350	0,090	1,18	0,97-1,44
Bilirubin bei ICU-Aufnahme	312	0,325	1,01	0,99-1,04
CRP bei ICU-Aufnahme	344	0,551	1,00	1,00-1,00
	Gesamtmortalität			
	n	p value	HR	95% KI
Aufnahmegrund auf ICU	264	0,005		
Kardiovaskuläres Problem	25	0,006		
Neurologisches Problem	30	0,589	1,17	0,66-2,06
Infektion / Sepsis	122	0,081	1,58	0,95-2,65
andere Gründe	87	0,001	1,83	1,29-2,60
Dauer des Intensivaufenthalt	264	0,634	1,00	0,99-1,01
SAPS II	169	<0,001	1,03	1,02-1,04
Resp. Problem bei ICU-Aufnahme	264	<0,001	1,82	1,30-2,55
Mechanische Beatmung	252	<0,001	2,70	1,96-3,72
Maximale Katecholamindosen	213	<0,001		
0 mg/h	89	<0,001		
0,1-1,0 mg/h	28	0,548	1,19	0,67-2,12
1,1-3,0 mg/h	54	<0,001	2,48	1,63-3,79
>3,0 mg/h	42	<0,001	4,32	2,78-6,71
Nierenersatztherapie	258	<0,001	2,44	1,76-3,38

Kreatinin bei ICU-Aufnahme	256	<0,001	1,40	1,19-1,66
Bilirubin bei ICU-Aufnahme	227	0,005	1,04	1,01-1,08
CRP bei ICU-Aufnahme	251	0,304	1,00	1,00-1,00

Tabelle 22: Univariate Analyse der intensivbezogenen Daten

* nicht möglich

Interessanterweise stellte die Anzahl der Intensivaufenthalte in der univariaten Analyse keinen Risikofaktor dar. Der SAPS II und auch das Vorhandensein eines respiratorischen Problems zeigten eine deutliche Korrelation sowohl mit dem Überleben auf Intensivstation als auch mit dem Gesamtüberleben. Der Einsatz intensivmedizinischer Interventionen (invasive Beatmung, hohe maximal verabreichte Katecholamindosis während des Aufenthaltes, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) erwies sich ausnahmslos als hoch signifikant und war mit einer ungünstigeren Prognose vergesellschaftet.

Die Höhe des Kreatinins war nicht entscheidend für das ICU-Outcome der Patienten. Allerdings zeigte eine weitere Analyse eine hochsignifikante Korrelation des Kreatinins mit einem kürzeren Langzeitüberleben. Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Auswertung der Bilirubinwerte. Die Höhe des C-reaktiven Proteins bei ICU-Aufnahme zeigte in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

3.4.1.5. Daten zum Krankheitsstatus / zum Therapiestatus:

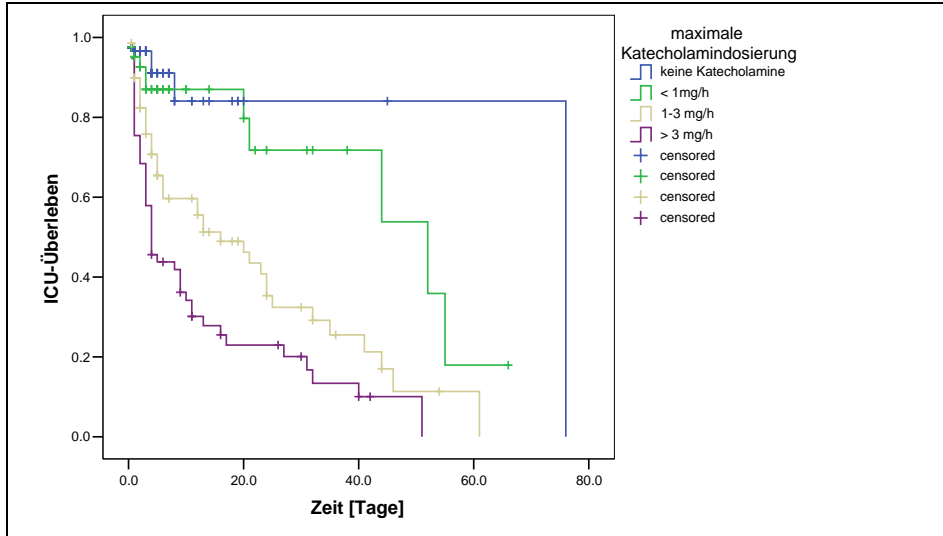
Der Status der akuten myeloischen Leukämie bei Krankenhausaufnahme korrelierte signifikant mit dem Langzeitüberleben, aber auch mit dem Überleben der Patienten auf Intensivstation. Hierbei zeigten die Erkrankten mit refraktärer AML bzw. einer AML im Rezidiv jeweils die schlechteste Prognose. Die zuletzt verabreichte AML-Therapie vor ICU-Aufnahme hatte ebenfalls einen nicht zu vernachlässigenden Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Hier kristallisierte sich unter anderem die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation als Hauptrisikofaktor heraus. Die Anzahl der Tage zwischen Therapiebeginn und ICU-Aufnahme erwiesen sich in der Analyse zwar als signifikant, aber ohne klinische Relevanz (Hazard Ratio =1).

Variablen	ICU Mortalität			
	n	p value	HR	95% KI
AML Status	363	0,039		
Erstdiagnose / Induktion	194	0,047		
Kein Anhalt für AML	68	0,081	1,48	0,95-2,30
Rezidiv / refraktäre AML	101	0,022	1,60	1,07-2,38
Letzte AML-Therapie	363	0,133		
S-HAM, HAM, TAD, 7+3	170	0,152		
ARA-C mono	43	0,053	1,69	0,99-2,89
Peritransplant	104	0,109	1,38	0,93-2,06
Keine AML-Therapie	46	0,943	0,98	0,53-1,81
Allogene Stammzelltransplantation	363	0,010	1,60	1,12-2,28
Therapietag	317	0,050	1,00	1,00-1,00
	Gesamtmortalität			
	n	p value	HR	95% KI
AML Status	264	0,011		
Erstdiagnose / Induktion	152	0,012		
Kein Anhalt für AML	44	0,180	1,32	0,88-1,97
Rezidiv / refraktäre AML	68	0,003	1,67	1,18-2,35
Letzte AML-Therapie	264	<0,001		
S-HAM, HAM, TAD, 7+3	118	0,001		
ARA-C mono	35	0,007	1,87	1,19-2,96
Peritransplant	69	<0,001	2,06	1,44-2,95
Keine AML-Therapie	42	0,299	1,27	0,81-1,99
Allogene Stammzelltransplantation	264	<0,001	1,81	1,30-2,51
Therapietag	222	0,017	1,00	1,00-1,00

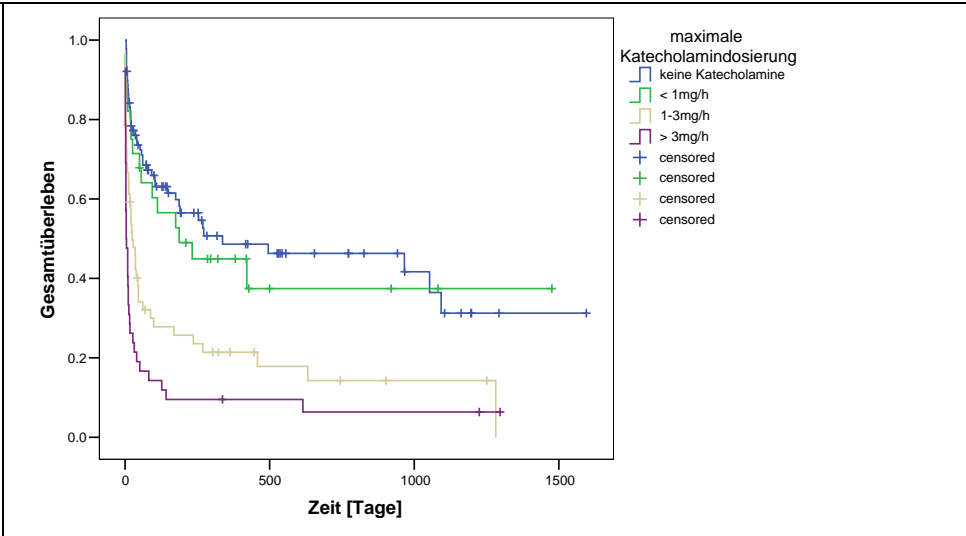
Tabelle 23: Univariate Analyse der Daten zum Krankheitsstatus / zum Theapiestatus

3.4.2. Kaplan – Maier – Plots:

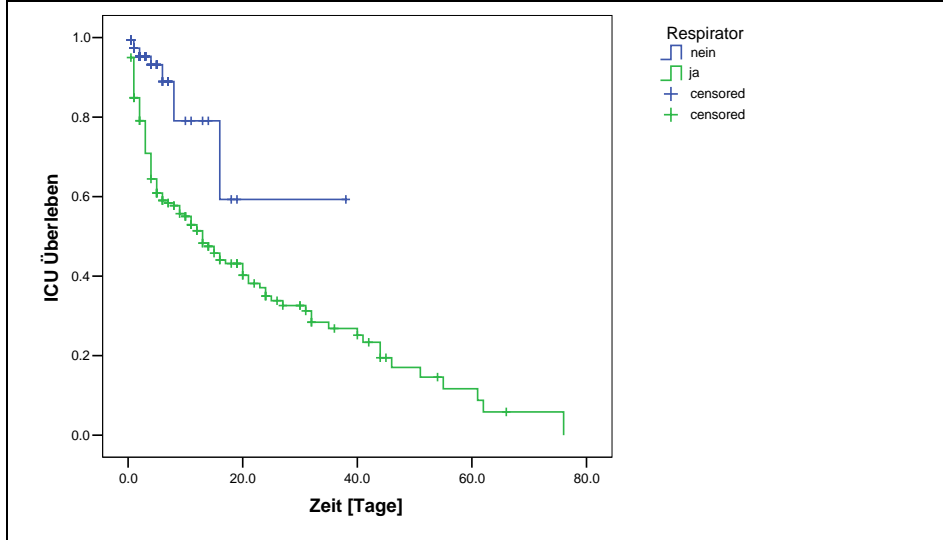
Im folgenden Abschnitt werden Überlebenskurven (Kaplan-Maier-Plots) unter Einbeziehung verschiedener potentieller Risikofaktoren aufgeführt. Dabei wird ein Teil der im Abschnitt 3.4.1. aufgeführten Ergebnisse graphisch dargestellt. Das Signifikanzniveau und die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Auswertung mit einbezogen werden konnten, können den Graphiken entnommen werden.



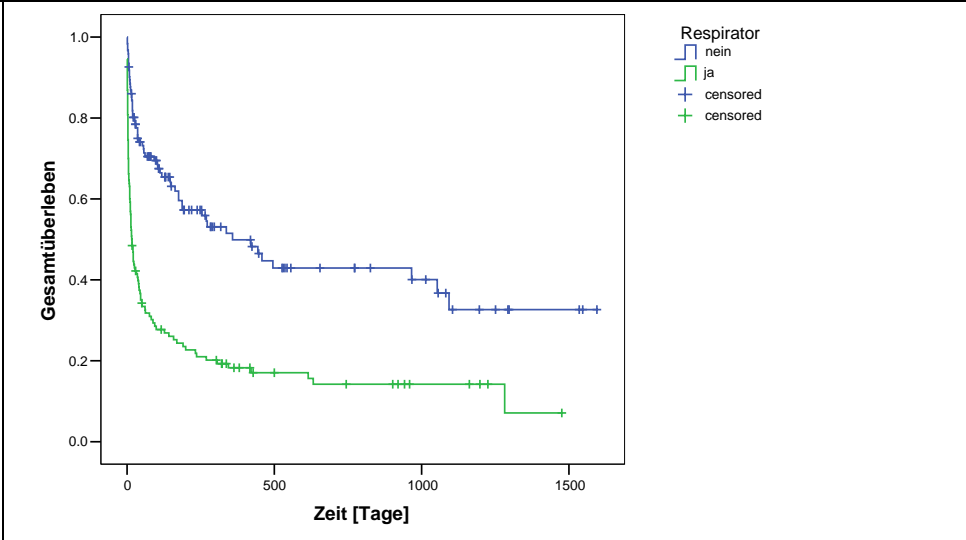
ICU-Survival: Katecholamine (n=290; p<0,001)



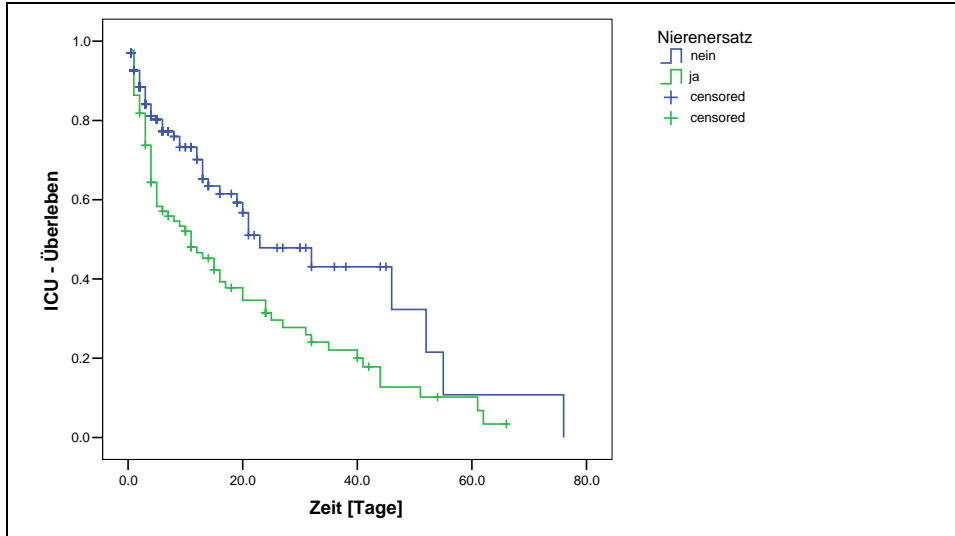
Overall-Survival: Katecholamine (n=213; p<0,001)



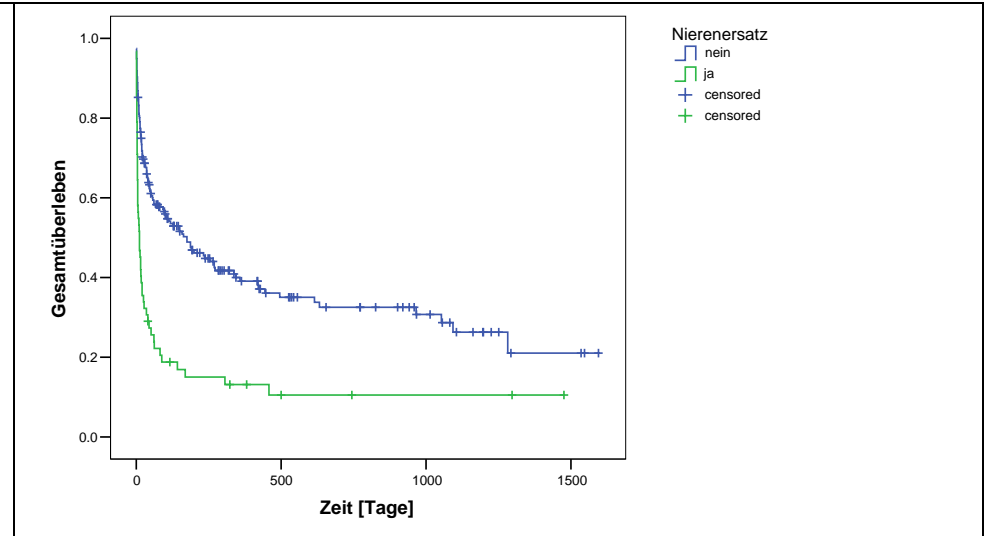
ICU-Survival: Mechanische Beatmung ja / nein (n=341; p<0,001)



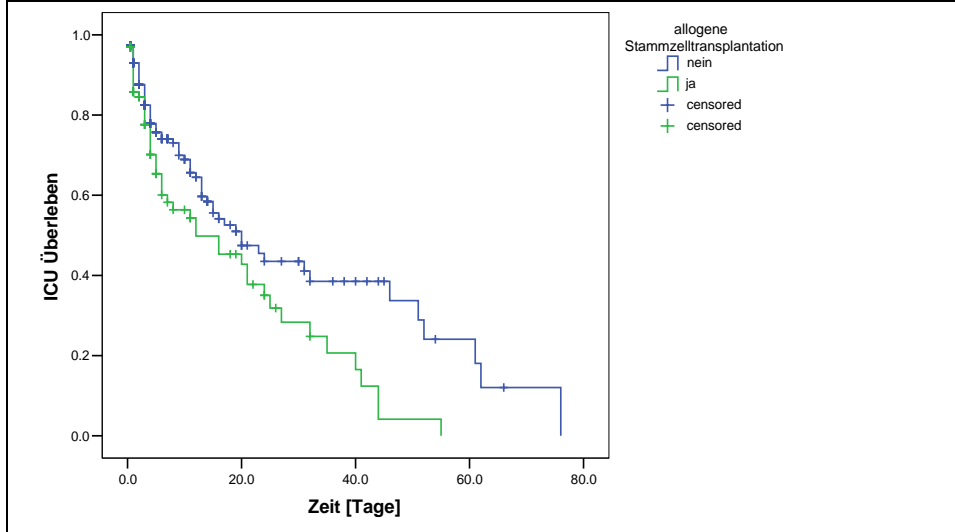
Overall-Survival: Mechanische Beatmung ja / nein (n=252; p<0,001)



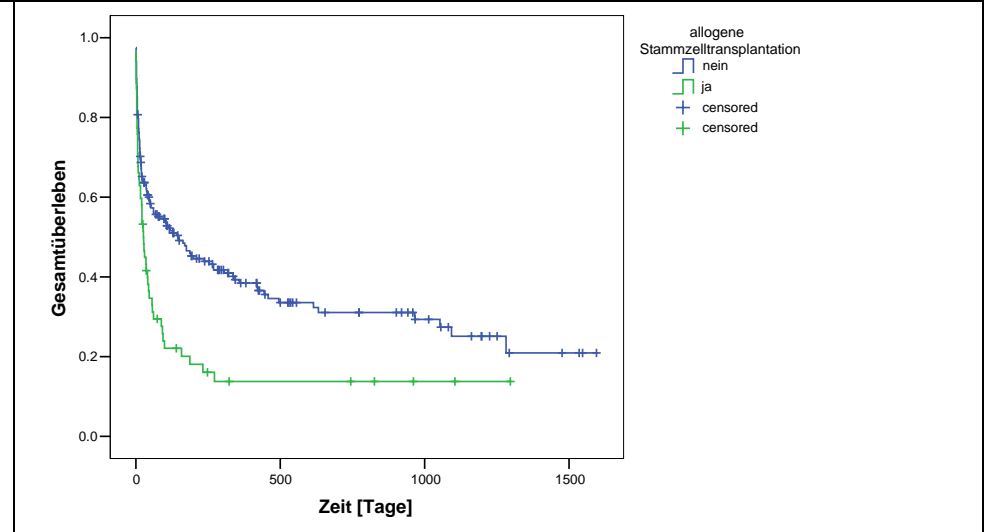
ICU-Survival: Nierenersatz ja / nein (n=355; p=0,001)



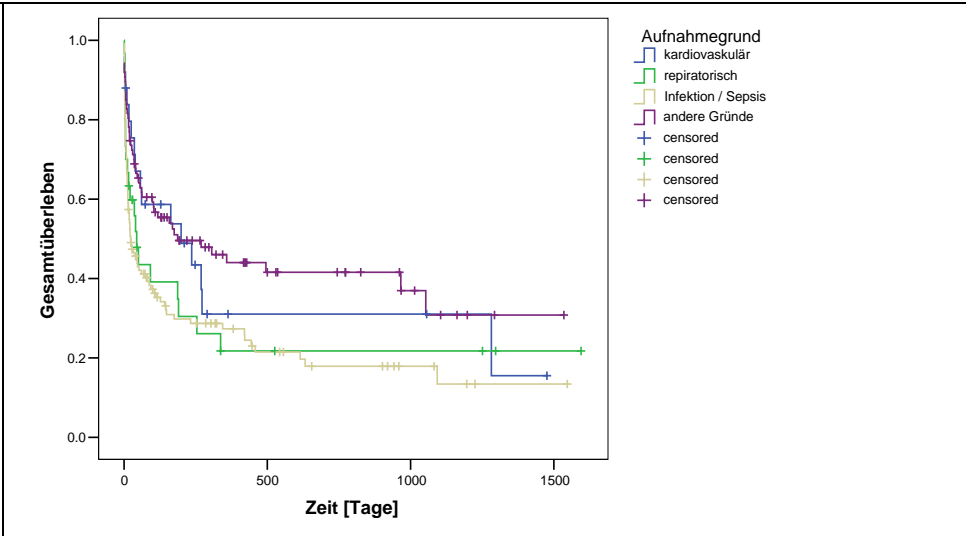
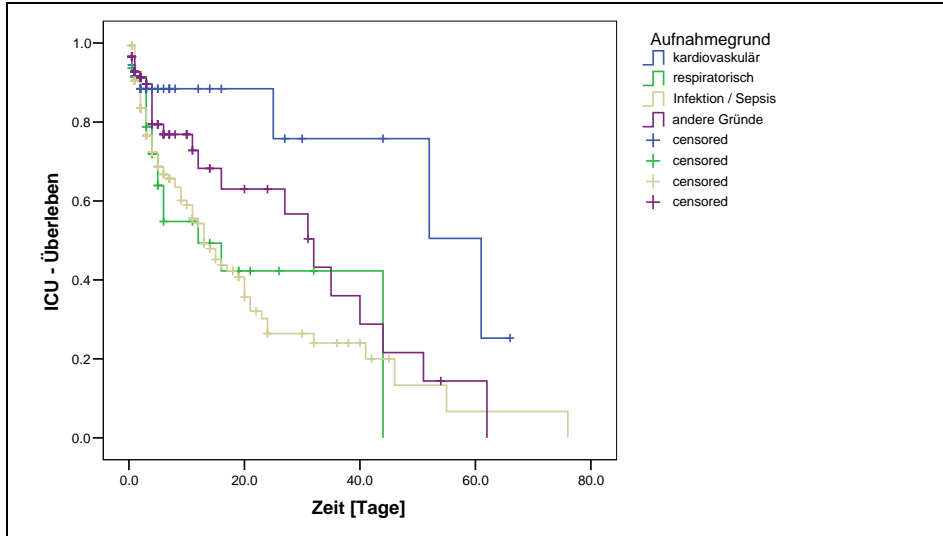
Overall-Survival: Nierenersatz ja / nein (n=258; p<0,001)



ICU-Survival: allogene Stammzelltransplantation ja / nein (n=363; p=0,008)

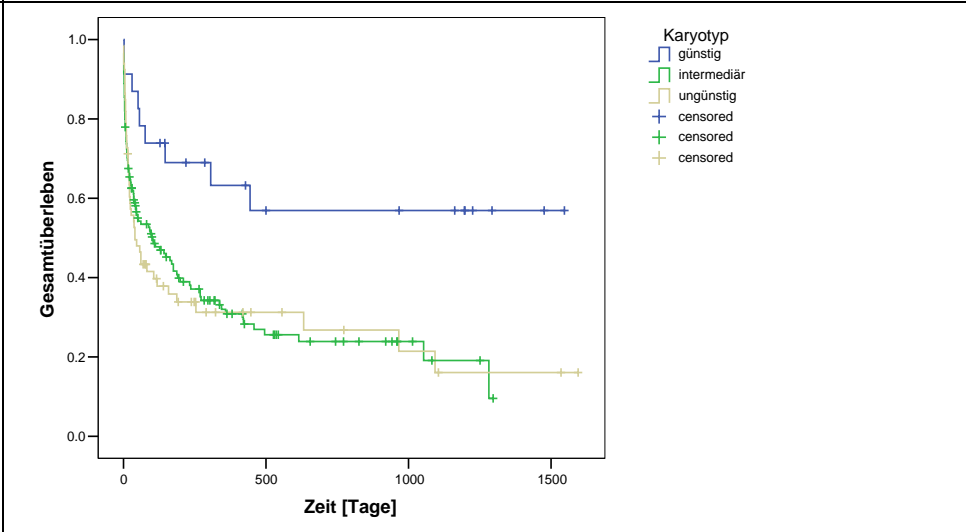
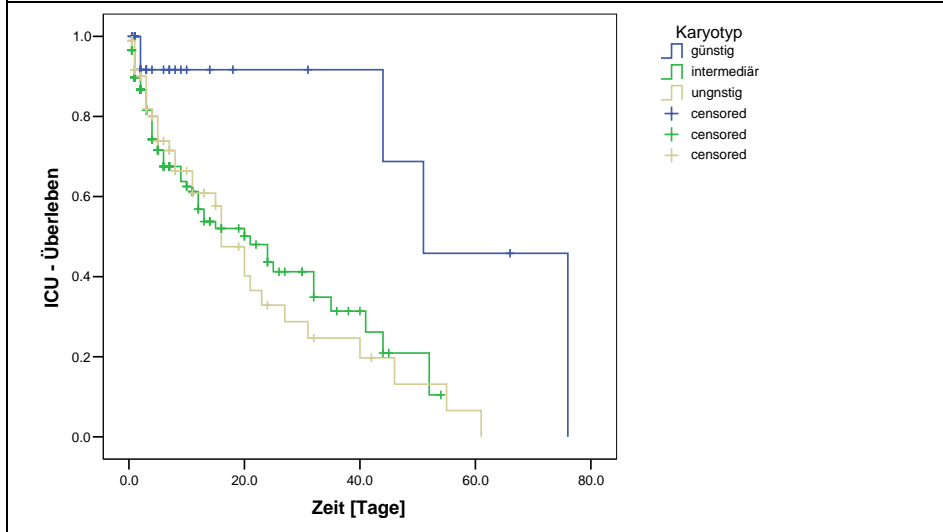


Overall-Survival: allogene Stammzelltransplantation ja / nein (n=264; p<0,001)



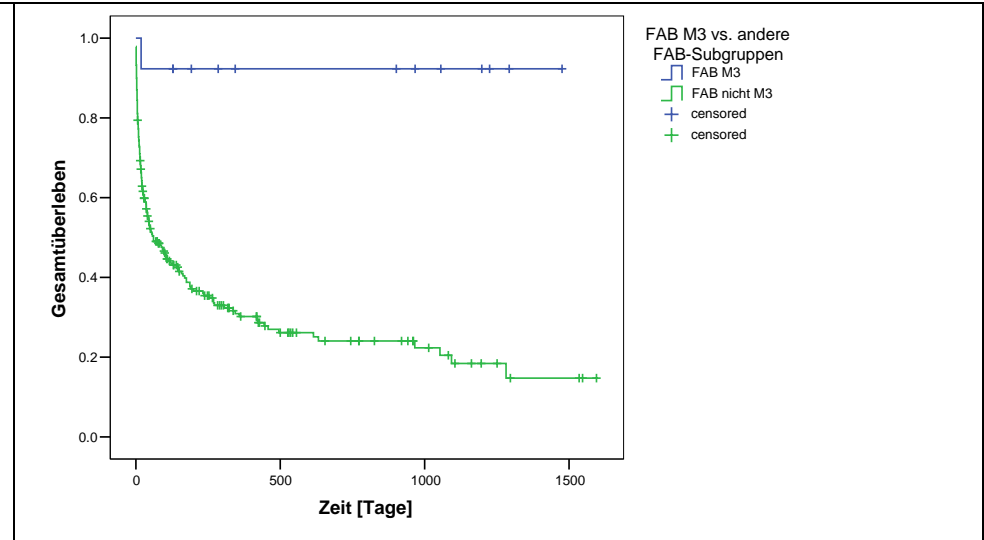
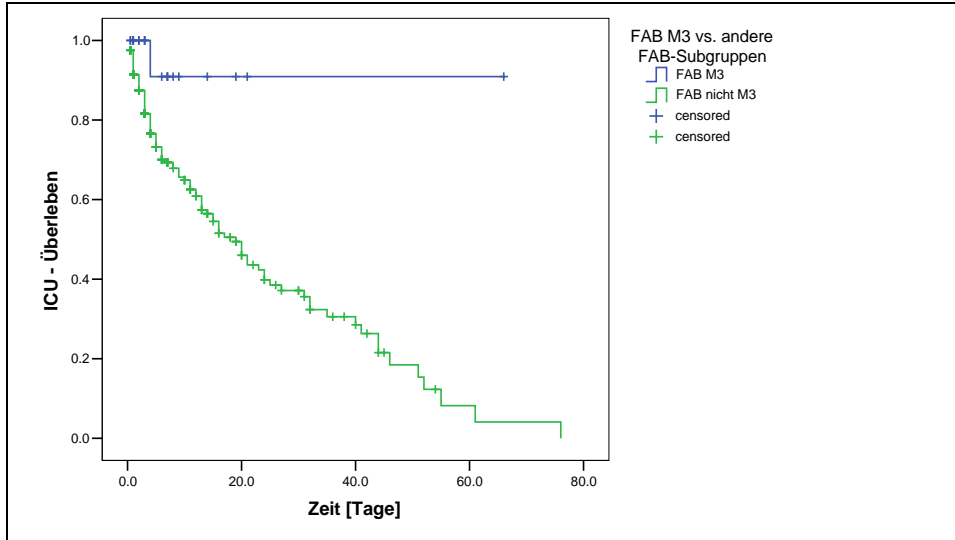
ICU-Survival: Aufnahmegrund (n=362; p=0,005)

Overall-Survival: Aufnahmegrund (n=264; p=0,005)



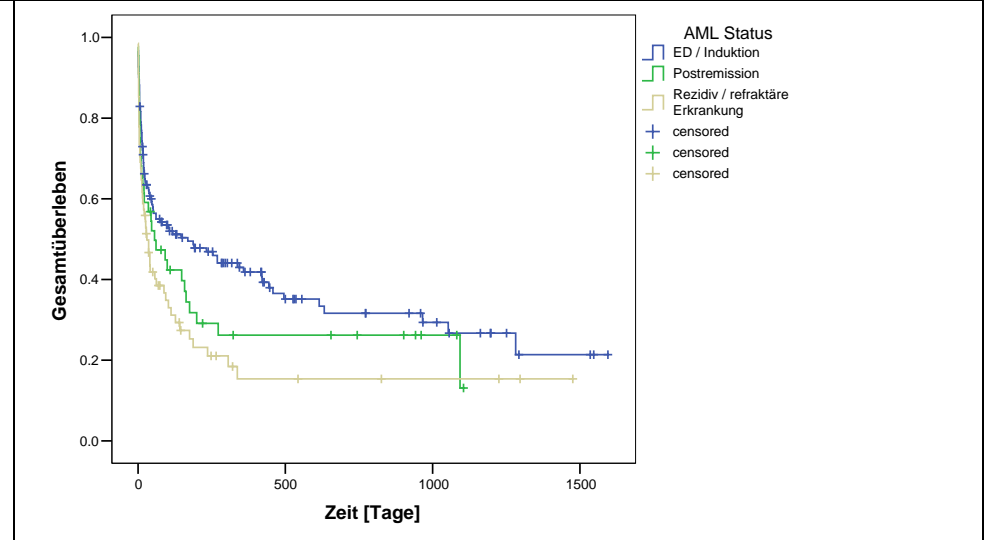
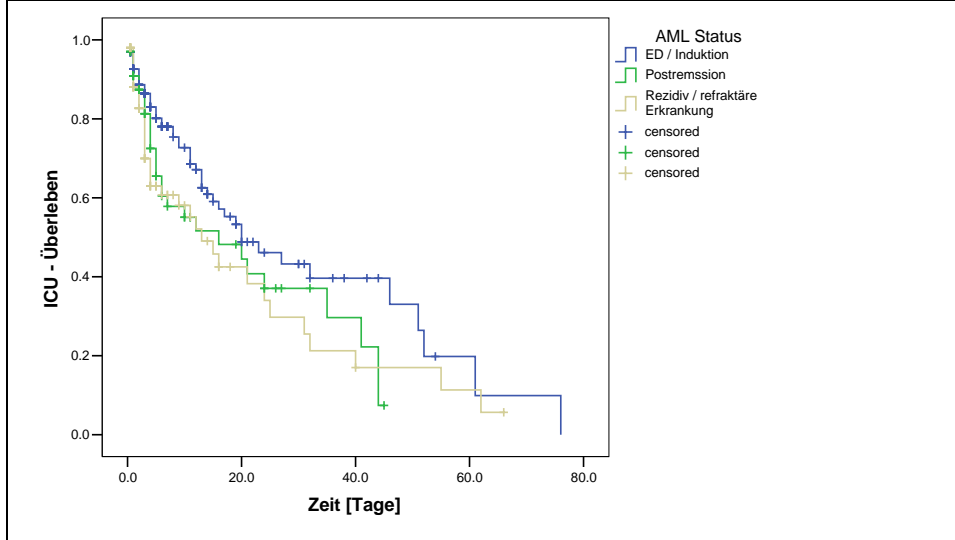
ICU-Survival: Karyotyp (n=325; p=0,009)

Overall-Survival: Karyotyp (n=234; p=0,005)



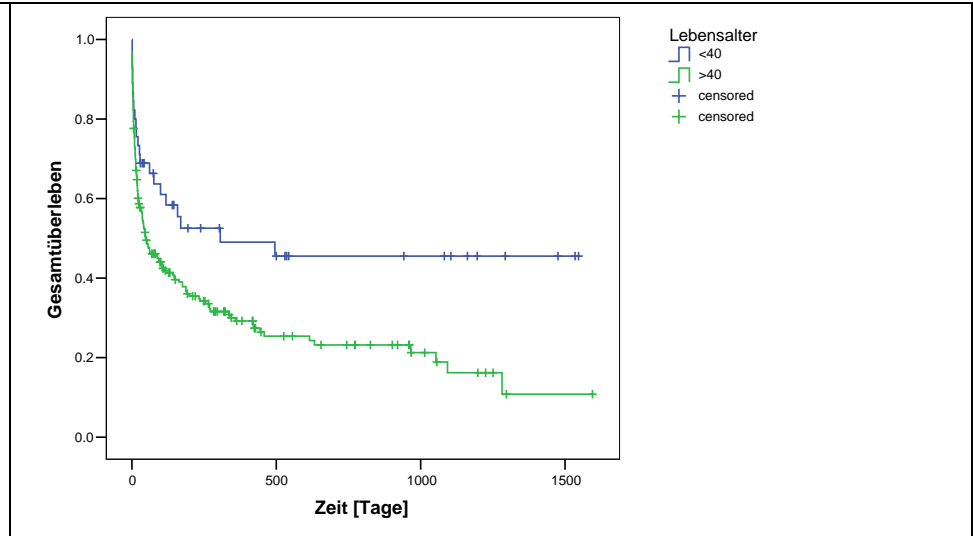
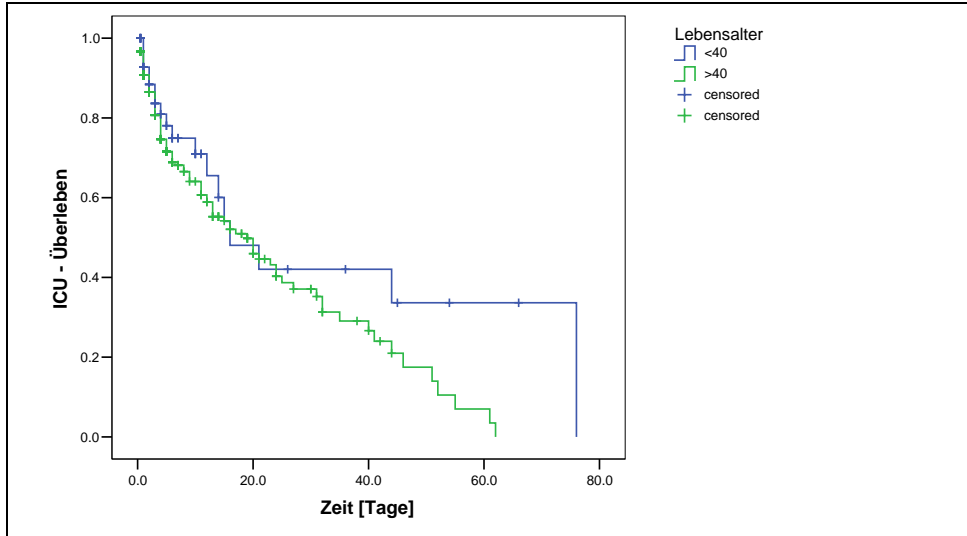
ICU-Survival: FAB M3 vs. andere FAB-Subgruppen (n=348; p=0,009)

Overall-Survival: FAB M3 vs. andere FAB-Subgruppen (n=251; p<0,001)



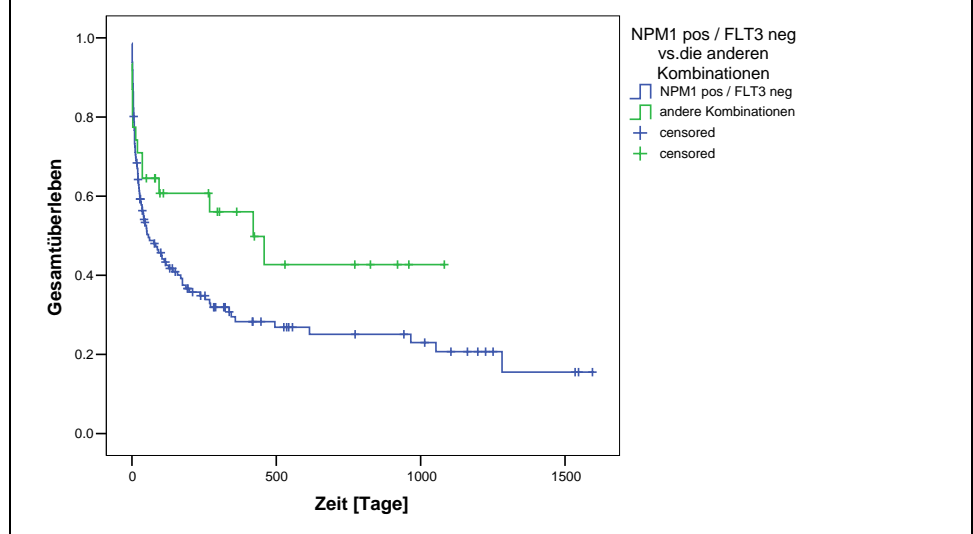
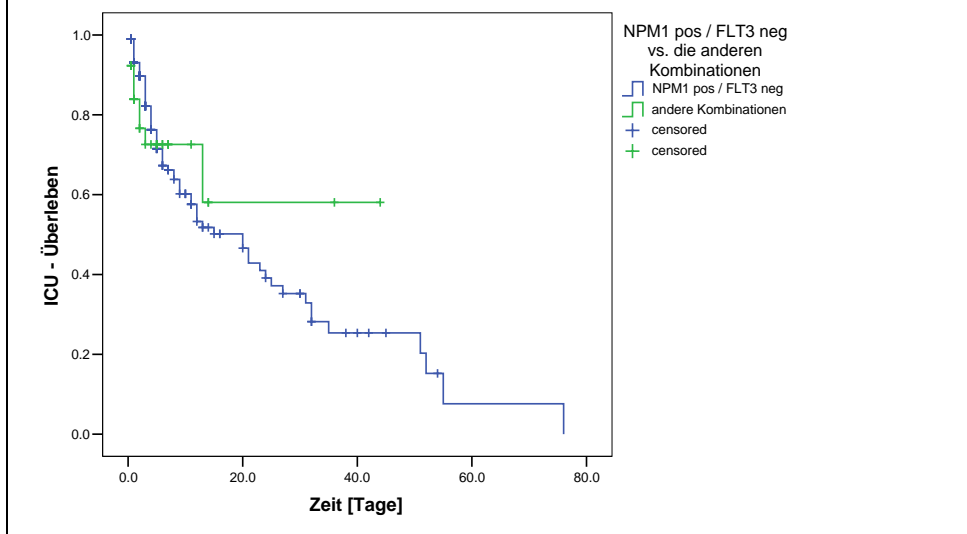
ICU-Survival: AML-Status (n=363; p=0,039)

Overall-Survival: AML-Status (n=264; p=0,011)



ICU-Survival: Alter > bzw <40 (n=363; p=0,101)

Overall-Survival: Alter > bzw <40 (n=264; p=0,006)



ICU-Survival: NPM1+ u. FLT3- vs. andere Kombinationen (n=238; p=0,852)

Overall-Survival: NPM1+ u. FLT3- vs. andere Kombinationen (n=177; p=0,073)

3.5. Multivariate Analyse:

In der multivariaten Analyse konnte neben dem SAPS II der Aufnahmegrund auf Intensivstation als Risikofaktor für das ICU-Überleben aufgedeckt werden. Patienten, die mit einer Infektion oder Sepsis auf die Intensivstation verlegt wurden, wiesen hierbei die ungünstigste Prognose auf. Des Weiteren zeigte die maximal erforderliche Katecholamindosis während des Intensivaufenthaltes eine hochsignifikante Korrelation mit dem ICU-Überleben. Dabei verschlechterte sich die Prognose der Patienten mit steigender Dosierung.

	Sig.	HR	95,0% für HR	
SAPS II	0,006	1,002	1,006	1,038
Aufnahmegrund				
- Kardiovaskulär (n=20)	0,040			
- Neurologisch (n=32)	0,034	4,298	1,118	16,517
- Infektion/Sepsis (n=85)	0,006	5,795	1,652	20,320
- andere Gründe (n=59)	0,039	4,074	1,071	15,489
Katecholamine				
- keine Katecholamine (n=66)	0,033			
- < 1 mg/h (n=30)	0,780	1,227	0,292	5,150
- 1 – 3 mg/h (n=51)	0,840	3,054	0,862	10,825
- > 3 mg/h (n=49)	0,031	4,111	1,140	14,829
Nierenersatztherapie	0,304	1,329	0,773	2,284

Tabelle 24: Multivariate Analyse (ICU-Survival); n=196

Wie bei der Auswertung des ICU-survival zeigte sich auch in der multivariaten Analyse des Gesamtüberlebens der SAPS II als wesentlicher Faktor. Auch der Karyotyp der AML des Patienten erwies sich als unabhängiger prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben – hier hatte die Gruppe mit ungünstigem Karyotyp die schlechteste Prognose.

	Sig.	HR	95,0% für HR	
SAPS II	0,008	1,016	1,004	1,029
Karyotyp				
- günstig (n=12)	0,002			
- intermediär (n=96)	0,007	4,073	1,456	11,393
- ungünstig (n=41)	0,001	6,180	2,137	17,871
AML-Status				
- ED / Induktion (n=83)	0,019			
- Postremission (n=24)	0,647	0,891	0,542	1,462
- Rezidiv / refraktäre Erkrankung (n=42)	0,014	1,632	1,102	2,418
Invasive maschinelle Beatmung	0,000	2,608	1,708	3,983
Nierenersatztherapie	0,081	1,428	0,957	2,129

Tabelle 25: Multivariate Analyse (Overall survival); n=149

Des Weiteren zeigte der AML-Status der Patienten bei Aufnahme auf Intensivstation und die Notwendigkeit einer invasiven maschinellen Beatmung auf ICU eine signifikante Korrelation mit dem Langzeitüberleben. Lediglich grenzwertige Signifikanz bezüglich des Langzeitüberlebens konnte bei der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie auf ICU festgestellt werden.

4. Diskussion:

In den letzten 20 bis 30 Jahren hat die Diagnostik und mit einer gewissen Zeitverzögerung auch die Therapie der akuten myeloischen Leukämie einen großen Wandel erfahren. Durch die Entdeckung von verschiedenen Subgruppen der AML, die zum Teil spezifisch behandelt werden können, hat sich die Prognose der Patienten verbessert. Weitere kontinuierliche Verbesserungen brachten die zunehmende ärztliche Erfahrung mit der Erkrankung und die Optimierung der allgemeinen Therapiemöglichkeiten und Supportivmaßnahmen (Einsatz von Blutzellkonzentraten, hämatopoetischer Wachstumsfaktoren und neuer, verbesserter antibakterieller und antimykotischer (41) Substanzen). Neuere Studien über AML-Patienten berichten abhängig vom Alter über Gesamtüberlebensraten zwischen 2,5 und 52,3% nach 5 Jahren (42). Auch heute noch müssen trotz der großen Fortschritte ca. 20% der betroffenen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie aufgrund von Komplikationen im Verlauf der Erkrankung intensivmedizinisch behandelt werden (43;44).

Angesichts der hohen Komplikationsraten mit konsekutiver ICU-Verlegung ist es überraschend, dass sich die Datenlage zu diesem speziellen Patientenkollektiv auf Intensivstation seit Mitte der 90er Jahre nur unwesentlich gebessert hat. Alle bisherigen Untersuchungen hatten kleine Fallzahlen und waren lediglich auf ein Zentrum begrenzt. Zu AML-Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation auf die Intensivstation verlegt werden mussten, ist die Datenlage noch enttäuschender.

Daher war es unser Anliegen, in der vorliegenden Arbeit in einem multizentrischen Vorgehen eine möglichst große Kohorte intensivpflichtiger Patienten mit akuter myeloischer Leukämie einer Auswertung zugänglich zu machen, um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen.

Ziel der Auswertung war es, mögliche Risikofaktoren (Vorerkrankungen, Alter, Komplikationen, die zur Intensivverlegung geführt haben, die Intensivtherapie selbst)

für AML -Patienten auf Intensivstation zu identifizieren, um diese in Zukunft eventuell positiv beeinflussen zu können.

Die nachfolgende Diskussion bespricht die angewandten Methoden, orientiert sich an den eigenen Ergebnissen im Vergleich zur Literatur und beantwortet die in der Einleitung aufgeführten Fragestellungen.

4.1. Diskussion der Methoden:

4.1.1. Zusammenführung von Patientendaten verschiedener Kliniken:

Um bei einer so seltenen Entität wie der akuten myeloischen Leukämie ein möglichst großes und damit zuverlässig auswertbares Patientenkollektiv zu erhalten, war es wichtig, sich auf spezialisierte Zentren zu fokussieren, in denen viele AML-Patienten behandelt werden. Durch die Patientendaten eines einzigen Zentrums hätten die Zahlen bisher publizierter Arbeiten nicht wesentlich erhöht werden können, weshalb wir uns dazu entschlossen, mehrere Kliniken in die Auswertung mit einzubeziehen.

Dabei war es von großer Wichtigkeit, dass alle beteiligten Zentren möglichst vergleichbare Strukturen hinsichtlich ihrer Expertise, Patientenzusammensetzung, Therapieschemata (inklusive allogener Stammzelltransplantation) und Dokumentation der AML-bezogenen und intensivmedizinischen Daten aufwiesen. Dies war insbesondere deswegen von Bedeutung, da wir auch Analysen hinsichtlich einer stattgehabten Therapie durchführen wollten.

Ideale Voraussetzungen boten hier Zentren, die im Rahmen der AML-Cooperative Group (CG) zusammenarbeiten. Bei der AML-CG handelt es sich um eine große deutsche Studiengruppe, die es sich zum Ziel gesetzt hat, neue Strategien zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie zu entwickeln und zu bewerten.

Die drei einbezogenen Zentren - Medizinische Klinik III des Universitätsklinikums München-Großhadern, die Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Köln und die Medizinische Klinik II des Zentralklinikums Augsburg – behandeln Patienten mit AML innerhalb vergleichbarer Protokolle im Rahmen der AML-CG und der allogenen Stammzelltransplantation und besitzen eine hohe Expertise in diesem Bereich. Deshalb bot sich eine Zusammenführung der Patientendaten dieser drei Zentren an.

Der Zeitraum der erfassten Krankheitsfälle differiert allerdings zwischen den 3 einbezogenen Zentren. Dies führte zu starken Unterschieden in den Aufenthaltszahlen der einzelnen Jahren.

Im Falle einer gleichmäßigen Verteilung der Aufenthaltszahlen über den ausgewerteten Zeitraum wäre es eventuell möglich gewesen, statistisch zu erfassen, ob sich durch Trainingseffekte in den entsprechenden Zentren bezüglich der Intensivtherapie oder durch verbesserte Möglichkeiten in der medizinischen Behandlung die Prognose über die Jahre verbessert hat. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den ersten zwei Jahren ist dies jedoch leider nicht möglich.

4.1.2. Zensierung von Aufenthalten:

Neben dem Vorhaben, ein möglichst großes Patientenkollektiv auszuwerten war es auch ein Bestreben, zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Daher entschlossen wir uns zu einer Zensierung der Intensivaufenthalte. Dieses Vorgehen reduzierte einerseits die Fallzahl, andererseits konnte so die Güte der Auswertung gesichert werden. Zum einen legten wir hierbei Aufenthalte zusammen wenn der Patient innerhalb von zwei Tagen nach Entlassung von der Intensivstation wieder aufgenommen werden musste. Zum anderen schlossen wir Kurzaufenthalte aufgrund von Interventionen (z.B. ZVK-Anlage), die unter intensivmedizinischer Überwachung durchgeführt wurden, aus der Auswertung aus. Zu der Zusammenlegung von Aufenthalten entschieden wir uns, da bei einer so kurzfristigen Wiederaufnahme auf die Intensivstation davon auszugehen war, dass bei beiden Aufenthalten dasselbe Grundproblem bestand. Zum Ausschluss von Kurzaufenthalten aufgrund bestimmter Interventionen entschlossen wir uns weil es sich bei diesen Verlegungen um rein prophylaktische Maßnahmen handelte und hier nicht ein Krankheitsbild mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Therapie vorlag.

4.1.3. Erhebungskriterien:

4.1.3.1. Wahl der Komorbiditäten:

Viele Forschungsprojekte untersuchen die Mortalität eines Patientenkollektivs in Abhängigkeit von bestimmten Variablen. Bei solchen Fragestellungen muss eine Einflussnahme durch andere Variablen (Konfounder), die nicht Gegenstand der

Auswertung sind, ausgeschlossen werden. Dies erfolgt in der Regel dadurch, dass mögliche Konfounder in die Datenerhebung mit aufgenommen werden und anschließend bei der Auswertung deren Signifikanz ausgeschlossen wird. Häufig sind es Begleiterkrankungen, die die Mortalität in einem Patientenkollektiv in entscheidender Weise mit beeinflussen.

Ziel des vorliegenden Forschungsprojektes war es, Risikofaktoren zu identifizieren, die das Überleben von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie auf Intensivstation beeinflussen können. Daher schien es auch bei dieser Arbeit sinnvoll, Vorerkrankungen (als mögliche Konfounder) bei der Datenerhebung mit zu berücksichtigen. Hierbei wurden im Wesentlichen zwei Ziele verfolgt. Zum einen wurde bei der Wahl der Kategorien besonderes Gewicht auf Krankheiten / Krankheitsgruppen gelegt, die selbst mit hoher Letalität verbunden sein können bzw. den Krankheitsverlauf anderer Erkrankungen in entscheidender Weise beeinflussen können. Zum anderen sollten die Vorerkrankungen in eine möglichst geringe Anzahl prägnanter Kategorien eingeteilt werden, um eine spätere statistische Auswertung gut durchführen zu können.

4.1.3.2. AML Daten:

Die FAB-Klassifikation teilt die akute myeloische Leukämie aufgrund von zytomorphologischen Erscheinungsmustern in verschiedene Gruppen ein. Hierbei sind in einem „normalen“ AML-Patientenkollektiv einzelne Subgruppen, z.B. FAB M3 (akute Promyelozytenleukämie) mit einer deutlich besseren Prognose behaftet als andere Subgruppen.

Für das vorliegende Forschungsprojekt war die Aufnahme der FAB-Klassifikation in die Auswertung von Bedeutung, da wir untersuchen wollten, ob auch bei intensivpflichtigen AML-Patienten diese – bei nahezu allen Patienten erfassten – Subgruppen besser abschneiden (d.h. seltener auf Intensivstation verlegt werden bzw. dort ein besseres Outcome haben) als die anderen.

Ein ähnliches Ziel wurde bei der Aufnahme von zytogenetischen und molekulargenetischen Daten in die Auswertung verfolgt. Diese sind bezüglich der AML prognostisch noch deutlich relevanter, waren jedoch bei den ersten Patienten (Jahre 2004 und 2005) nicht vollständig erhoben. Hier sollte untersucht werden, ob Karyotyp bzw. Molekulargenetik Einfluss auf das Überleben der Patienten auf

Intensivstation haben oder ob doch die Intensivtherapie oder die Komplikation, die zur ICU-Verlegung führte, entscheidender für die Prognose ist.

4.1.3.3. Intensivbezogene Daten:

Bei der vorliegenden Forschungsarbeit hatte die Erhebung der Aufnahmegründe auf ICU in der Datenerhebung mehrere Gründe. Einerseits wollten wir durch Mortalitätsanalysen überprüfen, ob bestimmte Aufnahmeursachen auf Intensivstation mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Andererseits wollten wir durch eine deskriptive Beschreibung von Häufigkeiten Gründe aufdecken, die in regelmäßigen Abständen zu einer Verlegung der AML-Patienten auf Intensivstation führen.

Der Hintergedanke war hierbei, Fallstricke auf Normalstation aufzudecken, die häufig in einer Verlegung der AML-Patienten auf Intensivstation enden. Solche Erkenntnisse sind sehr viel wert, wenn sie dazu genutzt werden, die ärztliche und pflegerische Tätigkeit auf Normalstation durch präventive Maßnahmen (z.B. absolut steriles Arbeiten und frühzeitiger Einsatz von Blutprodukten) zu optimieren, um dadurch in Zukunft Intensivverlegungen zu reduzieren bzw. zu umgehen.

In unserer Analyse wurden als Aufnahmegründe kardiovaskuläre Probleme, neurologische Probleme und das Vorliegen einer Infektion/Sepsis berücksichtigt. Bei der Datenerhebung stellte sich heraus, dass es zahlreiche Verlegungsgründe gab, die jeweils nur sehr selten zu einer Verlegung auf Intensivstation führten. Daher wurde die Kategorie „andere Gründe“ zwecks der Übersicht und einer besseren Auswertbarkeit eingeführt. Sie subsumiert verschiedene Aufnahmegründe. Mit Blutungen ist hier die größte Untergruppe zu nennen, gefolgt von intensivmedizinischen Interventionen. In ihrer Häufigkeit kamen jedoch beide seltener vor als die im Methodenteil genannten eigenständigen Gruppen.

In unserer Auswertung wurde nur festgehalten, welches der genannten Probleme zur Verlegung führte. Das Ausmaß des entsprechenden Verlegungsproblems lässt sich hierdurch nicht feststellen. Hierfür wäre die Erfassung quantifizierbarer Untersuchungsparameter Voraussetzung gewesen. Im einzelnen wären das z.B. die Erfassung der Ejektionsfraktion mittels Echokardiographie zur Bestimmung des kardiovaskulären Problems oder die Messung des Laktats im Falle des Vorliegens einer Sepsis. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten müssen jedoch bei einem

Großteil der Patienten die entsprechenden Parameter bestimmt werden. Dies ist in der Regel nur durch ein prospektives Vorgehen möglich.

Der Simplified acute physiology Score II (SAPS II) ist ein weit verbreiteter und etablierter Intensivscore. Wie in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, können mit ihm relativ gut Überlebensprognosen für Patientengruppen auf Intensivstation durchgeführt werden – dies gilt für onkologisch und z.T. auch für hämatologisch erkrankte Patienten (45-47).

Für das spezielle Kollektiv intensivpflichtiger AML-Patienten ist die prognostische Wertigkeit des SAPS II bisher nur in wenigen Auswertungen überprüft worden (48). Daher entschlossen wir uns, diesen Score in vorliegender Arbeit bei der Datenerhebung mit zu berücksichtigen und auf seinen prognostischen Wert in dieser Gruppe von Patienten zu überprüfen.

Die Aufnahme von Laborparametern in der vorliegenden Arbeit erfolgte, da sie sich dafür eignen, pathophysiologische Vorgänge im Körper quantitativ zu erfassen. Um möglichst bei allen Patienten unserer Auswertung die Parameter erheben zu können, beschränkten wir uns auf klinisch etablierte Werte, die im Krankenhausalltag routinemäßig erfasst werden. Der Gesundheitszustand und die Qualität der Organfunktionen der Patienten bei Verlegung auf ICU erschienen uns hierbei am wichtigsten, weshalb wir uns dazu entschlossen, die Werte zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation zu berücksichtigen. Im Einzelnen erhoben wir hierbei

- das CRP, um das Ausmaß von Entzündungsvorgängen quantitativ zu erfassen
- Bilirubin und Kreatinin, um das Ausmaß eines Leber- bzw. Nierenschadens quantitativ zu erfassen

Ziel war es, die Auswirkung einer Entzündung bzw. einer Organfunktionsstörung bei Aufnahme auf Intensivstation sowohl für das ICU-Überleben, als auch für das Gesamtüberleben zu analysieren.

Die Unterstützung bzw. der Ersatz von Organfunktionen ist zentrale Aufgabe der intensivmedizinischen Therapie und trägt heute – auch bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie – mehr denn je dazu bei, kritische Krankheitsphasen zu

überbrücken. Durch kontinuierliche Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten und einen wachsenden Erfahrungsschatz des Personals auf Intensivstation sind die Behandlungsergebnisse mittlerweile sehr gut. Lagen die Mortalitätsraten hämatologisch erkrankter Patienten auf Intensivstation Mitte der 80er Jahre zwischen 60% und 70% (49-51) so liegen sie heute deutlich darunter (52;53).

Um ein Bild davon zu bekommen, wie häufig intensivmedizinische Maßnahmen bei AML-Patienten zum Einsatz kommen, entschlossen wir uns, die häufigsten Interventionen (maximal verabreichte Katecholamindosis, Einsatz einer invasiven maschinellen Beatmung, Einsatz einer Nierenersatztherapie) in vorliegender Auswertung zu berücksichtigen. Des Weiteren wollten wir durch Mortalitätsanalysen Auswirkungen der selbigen sowohl auf das ICU-Überleben als auch auf das Gesamtüberleben überprüfen. Hintergedanke bei dieser Fragestellung waren die immer wieder auftretenden Komplikationen und die nicht zu vernachlässigenden Organschäden durch den Einsatz der intensivmedizinischen Therapie.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass bei der Datenerhebung nur der Einsatz der Interventionen dokumentiert wurde, jedoch nicht der entsprechende Zeitpunkt. Dadurch konnten die Parameter bei der Datenauswertung nicht als zeitabhängige Kovariablen in das Cox-Modell eingebaut werden. Auch ist die Ableitung einer Kausalität zwischen stattgehabter Intervention und Überleben in dieser retrospektiven Analyse nicht möglich.

4.1.3.4. Krankheitsstatus / Therapiestatus:

Die Ermittlung des Krankheitsstatus bei Klinikaufnahme diente der Überprüfung, ob bestimmte Stadien der akuten myeloischen Leukämie für ein bestimmtes Outcome prädisponierend sind. Eine wichtige Fragestellung befasste sich damit, ob Patienten ohne Hinweis auf eine AML eine bessere Prognose haben, als Patienten mit florider Erkrankung. Diese haben in den meisten Fällen neben der Ursache, die zur Verlegung auf Intensivstation geführt hat (z.B. Sepsis), mit weitaus mehr Problemen zu kämpfen (z.B. Symptome der AML, Nebenwirkungen intensiver Chemotherapie), als Patienten in Remission.

Durch die Erhebung des Transplantationsstatus wollten wir analysieren, welche Auswirkungen eine allogene Stammzelltransplantation auf das Überleben der intensivpflichtigen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie hat. Ist hier z.B. die

weit verbreitete Meinung, dass Patienten, die sich gerade im Transplantationsaufenthalt befinden, schlechtere Überlebenschancen haben, berechtigt? Momentan bestehen diesbezüglich in der Literatur noch große Wissenslücken, da vorausgegangene Arbeiten Transplantationspatienten zum Teil aus dem Kollektiv ausgeschlossen haben (54). Des Weiteren bot sich durch die Erhebung des Transplantationsstatus die Möglichkeit, Kombinationen auszuwerten (z.B. aktuell kein Hinweis auf AML, aber im Transplantationsprozess), was unsere Analyse verfeinerte.

Zuletzt wollten wir durch die Erhebung der verabreichten AML-Therapie vor ICU-Aufnahme Auswirkungen bestimmter Therapieformen (z.B. einer allogenen Stammzelltransplantation) sowohl auf das ICU-Überleben als auch auf das Gesamtüberleben überprüfen.

4.1.3.5. Follow-up:

Die Dokumentation des Todesdatums bei der Datenerhebung war zur Durchführung von Mortalitätsanalysen (univariate und multivariate Analyse) notwendig. Für die Erstellung von Kaplan-Maier-Kurven wurde zusätzlich das Datum des letzten Patientenkontaktes (last follow-up) erhoben. Die Berücksichtigung der Todesursachen bei der Datenerhebung dient rein statistischen Zwecken.

4.2. Diskussion der Ergebnisse:

4.2.1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs:

4.2.1.1. Demographische Daten:

Wie in Tabelle 6 zu sehen ist, betrug das Durchschnittsalter der untersuchten Kohorte bei Aufnahme auf die Intensivstation 55,1 Jahre (Median 57,2 Jahre). Dies ist ein Wert, der sich mit vorausgegangenen Arbeiten an intensivpflichtigen hämatologisch / onkologisch erkrankten Patienten weitgehend deckt (55;56). Das Universitätsklinikum Köln hat mit 193 Aufenthalten einen etwas größeren Anteil zur Auswertung beigetragen als das Universitätsklinikum München-Großhadern und das Zentralklinikum Augsburg. Dies erklärt sich dadurch, dass in Köln Daten über zwei Jahre länger erfasst wurden als in den beiden anderen Zentren. Die Geschlechter

waren im Gesamtkollektiv relativ gleichmäßig verteilt. In den einzelnen Zentren schwankte die Geschlechterverteilung etwas. Die Größe des Gesamtkollektivs konnte diese Abweichungen jedoch wieder ausgleichen.

Die Aufenthaltszahlen der Jahre 2004 und 2005 (Tabelle 7) fielen deutlich schwächer aus als im darauffolgenden Zeitraum. Diese Konstellation kommt zustande, da in diesem Zeitraum nur Patientendaten des Universitätsklinikums Köln in die Auswertung eingeflossen sind.

Der Großteil der Verlegungen auf ICU erfolgte in der sechsten und siebten Dekade (Tabelle 8). Dies deckt sich in etwa mit dem statistischen Häufigkeitsgipfel (ca. 60. Lebensjahr) der Erstdiagnose der AML. Der zahlenmäßige Rückgang in den höheren Dekaden dürfte sich zum einen durch eine kleinere Patientenpopulation mit zunehmendem Alter erklären, zum anderen durch möglicherweise zurückhaltendere Indikationsstellung der Intensivverlegung bei betagten Patienten. Diese Zurückhaltung könnte darauf beruhen, dass hohes Alter bekanntermaßen einen ungünstigen Faktor für das Gesamtüberleben darstellt (8).

4.2.1.2. Komorbiditäten:

Mehr als ein Drittel (42,1%) der Patienten, bezogen auf die Zahl der Aufenthalte, litt bei Aufnahme auf die Intensivstation an kardiovaskulären Vorerkrankungen (Tabelle 9). Diese Tatsache dürfte mit darin begründet sein, dass der Großteil des Kollektivs in der sechsten und siebten Dekade auf ICU verlegt wurde, einem Alter, in dem die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in der Bevölkerung deutlich ansteigt (36). Bei den krankheits- / behandlungsassoziierten Vorerkrankungen fielen merkliche Schwankungen zwischen den einzelnen Zentren auf, ohne dass eine eindeutige Ursache dafür gefunden werden konnte.

4.2.1.3. AML bezogene Daten:

Bei der Auswertung der zytomorphologischen Verteilung gemäß der FAB-Klassifikation (Tabelle 11) wurde deutlich, dass die Subgruppen AML M2 (22,3%) und AML M4 (18,5%) am häufigsten auf der Intensivstation vertreten waren. Dies deckt sich mit den Häufigkeiten in einer Population nicht intensivpflichtiger AML - Patienten, in der die AML M2 und M4 ebenfalls am häufigsten auftreten (vgl. Tabelle 26). Die akute Promyelozytenleukämie (AML M3), die ja bekanntlich mit einer

besseren Prognose behaftet ist, trat mit 6,1% nicht seltener auf als in einer Kohorte von nicht intensivpflichtigen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Insgesamt fanden sich für die zytomorphologischen AML-Subgruppen nach FAB keine entscheidenden Abweichungen der intensivpflichtigen AML-Patienten vom Gesamtkollektiv aller Patienten mit akuter myeloischer Leukämie.

FAB-Subgruppe	Verteilung im ausgewerteten ICU - Kollektiv	Zu erwartende Verteilung der FAB Subgruppen (57)
0	29 (8,0%)	3%
1	30 (8,3%)	15-20%
2	81 (22,3%)	25-30%
3	22 (6,1%)	5-10%
4	67 (18,5%)	25-30%
5	33 (9,1%)	2-9%
6	8 (2,2%)	3-5%
7	0 (0%)	3-12%

Tabelle 26: Verteilung der zytomorphologischen Subgruppen gemäß der FAB-Klassifikation in der ausgewerteten ICU – Kohorte und im AML-Gesamtkollektiv (57)

Beim Vergleich der zytogenetischen und molekulargenetischen Daten des untersuchten AML-Kollektivs auf ICU mit denen nicht intensivpflichtiger AML-Patienten (vgl. Tabelle 27) wurde erkennbar, dass Erkrankte mit einem günstigen Karyotyp in unserer Analyse seltener auf der Intensivstation zu finden waren als dies die Häufigkeit in der „nicht-intensiv“-Kohorte hätte erwarten lassen. Offensichtlich führt die günstigere Zytogenetik dazu, dass diese Patienten auch einen unkomplizierteren Behandlungsverlauf haben und dadurch seltener auf eine Intensivstation verlegt werden müssen. Im Gegensatz dazu wurde in unserer Auswertung ein ungünstiger Karyotyp etwas häufiger auf der Intensivstation beobachtet als im AML Gesamtkollektiv.

	Verteilung im ICU - Kollektiv	Verteilung in einer „Nicht intensiv“ Kohorte
Zytogenetik favorable	32 (8,8%)	22,2% ¹
intermediate	202 (55,6%)	57,3% ¹
unfavorable	91 (25,1%)	20,5% ¹
Molekulargenetik FLT 3LM	45 (22,3%)*	29% ²
NPM1	67(33,2%)*	35,2 ³ -51,0 ² % der AML Patienten

Tabelle 27: Verteilung der zytogenetischen und molekulargenetischen Daten in der ausgewerteten ICU – Kohorte im Vergleich zu einem AML-Gesamtkollektiv; ¹bei Patienten mit de novo AML (17); ²bei Patienten mit normalem Karyotyp (23); ³ bei Patienten mit primary AML (21); *bei Intensivpatienten mit CN-AML.

4.2.1.4. Intensivbezogene Daten:

Die durchschnittliche Liegezeit auf der Intensivstation betrug 8,4 (Median 3,0) Tage (Tabelle 13). Auffällig war der große Unterschied zwischen Mittelwert und Median. Dieser lässt sich durch einige wenige Aufenthalte mit sehr langen Liegezeiten erklären.

Die Analyse der Aufnahmegründe erbrachte, dass die meisten Verlegungen auf Intensivstation (44,9%) aufgrund einer Infektion bzw. Sepsis erfolgten. Dies ist bei hämatologisch erkrankten Patienten ein häufiges Problem und konnte auch schon in vorausgegangenen Studien gezeigt werden (52). Häufig sind Pilzinfektionen die Ursache. Besonders betroffen sind hierbei Patienten während der Induktionstherapie oder im Rahmen einer Stammzelltransplantation (58). Durch die Einführung neuer Antimykotika in der Prophylaxe, die auch während der Induktionstherapie (Posaconazol) wirksam sind, konnte die Inzidenz von Pilzerkrankungen gesenkt werden (41;59). Trotzdem erleiden noch bis zu 30% der Patienten eine invasive Pilzinfektion (60).

Häufig sind hierbei die Lungen Infektionsfokus (61), was deren Funktion z.T. deutlich einschränkt. Jedoch können bei hämatologischen Patienten auch viele andere Gründe (NW von Medikamenten, Bestrahlung, GvHD) zu Einschränkungen der Lungenfunktion führen (62). Wie in bereits durchgeführten Auswertungen gezeigt werden konnte, erleidet fast die Hälfte der Patienten mit de novo Leukämie respiratorische Zwischenfälle. Diese Patienten müssen deutlich häufiger auf eine Intensivstation verlegt werden und haben ein signifikant schlechteres Überleben (63). Auch in unserer Auswertung hatte der Großteil der Erkrankten (2/3 der aufgenommenen Patienten) bei Verlegung auf ICU respiratorische Probleme. Fast die Hälfte (49%) des Kollektivs musste dann während des Intensivaufenthaltes auch intubiert und maschinell beatmet werden. Diese Zahlen liegen eher unter dem Durchschnitt im Vergleich zu anderen Arbeiten über hämatologisch erkrankte Patienten (52;64;65). Ebenfalls fast die Hälfte (46,6%) der aufgenommenen Patienten benötigte in unserer Auswertung eine Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen. In der Literatur schwanken hierzu die Daten, die an hämatologischen / onkologischen Patienten erhoben wurden, zwischen 42% und 52% (52;55;65;66). Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bei hämatologischen Patienten zeigt in der Literatur ebenfalls Schwankungen auf, die

zwischen 16% und 27% liegen. In unserer Auswertung benötigten 24% der aufgenommenen Patienten eine solche Therapie – was somit im Mittelbereich liegt (56;64;65).

4.2.1.5. Daten zum Krankheitsstatus / Therapiestatus:

Die meisten Verlegungen auf Intensivstation (53,4%) erfolgten im Rahmen einer Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie oder im Rahmen der Induktionstherapie (vgl. Tabelle 15). Dies spiegelt sich auch im medianen Alter der Patienten von 55,7 Jahren bei Aufnahme auf Intensivstation wieder, welches sich fast mit dem Häufigkeitsgipfel von Erstdiagnosen der AML deckt.

Bei der Analyse der letzten AML-Therapiemaßnahmen vor dem ICU-Aufenthalt fiel in vorliegender Analyse der hohe Anteil an Patienten mit Stammzelltransplantation (speziell Patienten nach der Transplantation, weniger in der Phase der Konditionierung) auf. Einerseits handelt es sich bei der SZT um eine Hochrisikotherapie, die naturgemäß häufiger mit Komplikationen behaftet ist als eine normale Chemotherapie. Andererseits handelt es sich hier um einen potentiell kurativen Therapieansatz, dem bei komplikationslosem Verlauf keine weitere Therapie mehr folgt. Auch in unserer Auswertung stellte die allogene Stammzelltransplantation für viele Patienten die letzte Therapiemaßnahme der AML dar, was zu einem „Aufstau“ dieser Patienten führte. Noch deutlicher wurde dies unter Berücksichtigung des Transplantationsstatus. So kamen 13,8% der verlegten Patienten mit einem Posttransplant-Status auf ICU, d.h. sie wurden in einem früheren Aufenthalt transplantiert. Transplantationsassoziierte Probleme, wie chronische GvHD, langfristiger Immundefekt, Immunsuppression und Organdysfunktionen, leisteten sicherlich einen weiteren Beitrag dazu, dass diese Patienten häufiger auf ICU verlegt werden mussten.

4.2.1.6. Follow-up:

Wie bei den ICU-Liegezeiten fiel bei der Auswertung des follow-up der große Unterschied zwischen Mittelwert und Median auf. Auch hier liegt die Ursache der Konstellation in einigen wenigen Ausreißern mit sehr langen Überlebenszeiten. Die Mortalitätsanalysen erbrachten folgende Ergebnisse:

- 33,7% der Patienten sind auf der Intensivstation verstorben. Dies ist ein Wert, der im Bereich vorausgegangener Arbeiten liegt (48;54).
- 66,7 % sind im Langzeitverlauf verstorben.
- häufigste Todesursache war eine Infektion, in der Regel im Sinne einer Sepsis. Wie bei den Aufnahmegründen bereits zum Ausdruck kam, stellen Infektionen ein Hauptproblem bei den hämatologischen Patienten dar. Auch in anderen Arbeiten, die sich allerdings mit hämatologisch erkrankten Patienten beschäftigten und sich nicht auf Patienten mit akuter myeloischer Leukämie fokussierten, stellten Infektionen und Sepsis die häufigste Todesursache dar (67).

4.2.2. SAPS II Auswertung:

4.2.2.1. Verteilung der SAPS II Werte:

Das Gros der ICU-Verlegungen im untersuchten Kollektiv von AML-Patienten erfolgte mit SAPSII-Werten zwischen 30 und 60 Punkten (Diagramm1). Der Mittelwert der ausgewerteten Gruppe lag bei 50,5 Punkten (Median 49 Punkte). In verschiedenen Publikationen werden für hämatologisch erkrankte Patienten sehr ähnliche Werte berichtet (56;64;65). Um die Höhe der SAPSII-Werte von AML-Patienten mit denen "gewöhnlicher" Intensivpatienten vergleichen zu können, stellten wir dem hier untersuchten Kollektiv das Gesamtkollektiv einer internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums München Großhadern gegenüber (Diagramm 14) (82). Dabei wurde deutlich, dass Patienten mit akuter myeloischer Leukämie meist mit deutlich höheren SAPSII-Werten auf die Intensivstation aufgenommen wurden als Intensivpatienten mit anderen Erkrankungen. Dies zeigt sich in Diagramm 14 durch die Rechtsverschiebung des Häufigkeitsgipfels bei den AML-Patienten. Einen gewissen Anteil an dieser Verschiebung dürfte die Berücksichtigung hämatologischer Grunderkrankungen (mit 10 Punkten) – hier der AML - bei der Erhebung des Scores beigetragen haben.

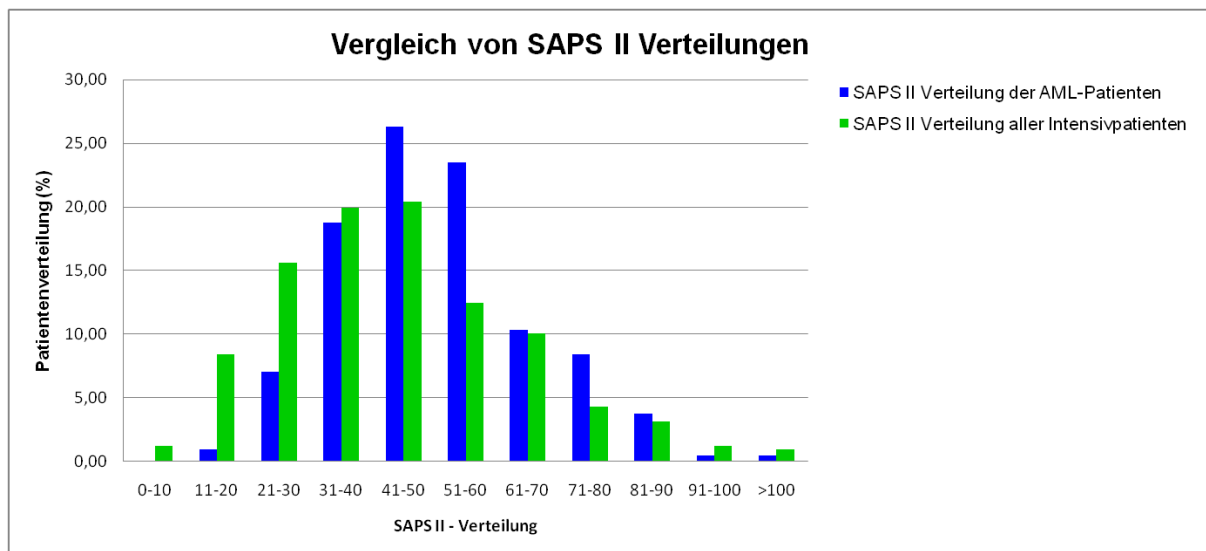


Diagramm 14: Vergleich der Verteilung der SAPS II – Werte von intensivpflichtigen AML Patienten und allgemeinen internistischen Intensivpatienten (82)

Blickt man auf die prognostische Aussagekraft des SAPS II, so wird aus Diagramm 1 deutlich, dass vor allem in den Gruppen mit mittleren SAPS II Werten die prognostizierte Mortalität durchweg über der realen Mortalität lag. In den Gruppen mit höheren SAPSII-Werten deckte sich dann wieder die vorhergesagte mit der beobachteten Sterblichkeit. Schon eine frühere Auswertung von Kroschinsky et al. (68) an hämatologisch erkrankten Patienten hat aufgedeckt, dass bei Patienten mit SAPSII-Werten >40 die Mortalität überschätzt wird. Allerdings fasst diese Auswertung Patienten über größere SAPSII-Bereiche zusammen, weshalb die Annäherung bei sehr hohen SAPS II Werten nicht zu beobachten ist. Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Arbeit von Kroschinsky wäre die prognostizierte Mortalität genauer gewesen, hätten die Patienten – vor allem in den mittleren Bereichen - niedrigere SAPSII-Werte gehabt.

Nun zeichnet sich ein valider Score durch gute prognostische Werte vor allem in den mittleren Bereichen aus, da es nicht schwer ist, Extremwerte vorherzusagen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie heutzutage die Berücksichtigung der hämatologischen Grunderkrankung, insbesondere in dieser Höhe, im SAPS II berechtigt ist.

Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass über die letzten Jahrzehnte das Management und die Therapie intensivmedizinischer Krankheitsbilder besser wurde

und sich in vielen Intensivteams ein gewisser Trainingseffekt bei der Behandlung von AML- und Transplantationspatienten – insbesondere in den ausgewiesenen Zentren – entwickelt hat. Die Verbesserung von Behandlungsergebnissen konnte einerseits durch intensivmedizinisch tätige Ärzte im Gespräch bestätigt werden, war aber auch schon Thema einiger Auswertungen, die eine verringerte Sterblichkeit (sowohl bei hämatologischen als auch bei onkologischen Patienten) auf ICU über die Jahre aufgezeigt haben (55;69-72). Sollte der Trainingseffekt hauptverantwortlich dafür sein, dass die Sterblichkeit der AML-Patienten auf ICU inzwischen unter der durch SAPSII prognostizierten Mortalität liegt, könnte dieser Effekt jedoch auf spezialisierte Zentren beschränkt sein. In der Tat gibt es Daten (73), die eine Verbesserung des Überlebens verschiedenster Patientengruppen belegen, wenn diese in ausgewiesenen Zentren behandelt wurden.

4.2.2.2. SAPS II und AML Status:

Bei Verlegungen, die mit einem AML-Status „Erstdiagnose/Induktion“ auf die Intensivstation erfolgten, gab es deutliche Differenzen zwischen prognostizierter und beobachteter Mortalität (Diagramm 2). Offenbar kam der unter 4.2.2.1. diskutierte Überlebensvorteil der AML-Patienten gegenüber der SAPSII-Prognose gerade in dieser Untergruppe zum Tragen.

Erstaunlich war das ungünstige Abschneiden bei Aufenthalten in Postremission. Hier hätte man, verglichen mit Patienten in Induktionstherapie, die mit einer aktiven Leukämieerkrankung zu kämpfen haben, ein besseres Überleben erwartet. Klärung schaffte in diesem Falle die Berücksichtigung des Transplantationsstatus bei den Postremissionspatienten (Tabelle 28).

	n	n SAPS II	SAPS-2 (Median)	erwartete Mortalität	beobachtete Mortalität
Induktion	195	108	50	46,8	29,2
Postremission	58	34	46	37	37,9
- Chemokonsolidierung	22	8	44	32,6	22,7
- Allogene Stammzell - Tx	36	26	48,5	41,5	47,2
Rezidiv / refraktäre Erkrankung	101	63	44	32,6	39,6

Tabelle 28: Berücksichtigung des Transplantationsstatus bei Aufenthalten in Postremission

Dabei zeigten die konservativ behandelten Patienten ein deutlich günstigeres ICU-Überleben auf, als die Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation

unterzogen. Die konservativ behandelten Patienten im Postremissions-Status hatten letztendlich sogar das günstigste ICU-Überleben aller in Tabelle 28 aufgeführten Untergruppen.

4.2.2.3. SAPS II und Transplantationsstatus:

Die durch SAPS II prognostizierte Mortalität entsprach weitgehend der realen Mortalität in den Transplantationsgruppen. Die stärkere Schwankung bei den Posttransplant-Patienten (Diagramm 5) ist wohl auf die kleine Gruppengröße zurückzuführen (n=20 Patienten).

4.2.2.4. SAPS II und Aufnahmegründe:

Bei der Auswertung der Aufnahmegründe fiel auf, dass der prognostische Wert des SAPS II in den einzelnen Gruppen sehr unterschiedlich war (Diagramm 6). Besonders eingeschränkt schien seine Vorhersagekraft wenn eine Verlegung aufgrund von kardiovaskulären oder neurologischen Problemen erfolgte. Bei ICU-Verlegungen, die aufgrund einer Infektion oder Sepsis vorgenommen wurden, war seine Mortalitätsprognose jedoch erstaunlich genau.

Sucht man nach Erklärungen für diese Konstellation, so scheint wieder die Erhebung der AML als hämatologische Grunderkrankung im SAPS II zu sehr ins Gewicht zu fallen. Die Eingruppierung unter hämatologischer Grunderkrankung muss beispielsweise nicht zwangsläufig mit einem kardiovaskulären oder neurologischen Problem, das zur Intensivverlegung geführt hat, in Zusammenhang stehen. Anders verhielt es sich bei der Verlegungsdiagnose Infektion / Sepsis. Diese war regelhaft in vielen Fällen durch eine AML- bzw. therapiebedingte Immunsuppression verursacht.

4.2.2.5. SAPS II und Intensivparameter:

Betrachtet man Diagramm 8, so wird ersichtlich, dass der SAPSII in den einzelnen Gruppen die Sterblichkeit nur unzureichend prognostizieren konnte. Sowohl beim Einsatz einer invasiven maschinellen Beatmung, als auch beim Einsatz eines Nierenersatzverfahrens wurde die Mortalität vom SAPSII unterschätzt. Beim Ausbleiben selbiger Therapien, überschätzte er hingegen die Sterblichkeit – und dies zum Teil in erheblichem Umfang (bis 25%). Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass das Überleben der Patienten auf ICU entscheidend durch die Notwendigkeit von intensivmedizinischen Interventionen bestimmt wurde.

4.2.2.6. SAPS II und Alter bei Intensivaufnahme:

Die Analyse des Lebensalters (Diagramm 10) zeigte bei den älteren Patienten eine starke Überschätzung der Mortalität durch den SAPS II auf. Bei jungen Patienten wurde die Mortalität hingegen unterschätzt.

Sucht man nach möglichen Ursachen für diese unzureichende Prognoseeinschätzung, fallen einem die extrem hohen SAPS II Werte bei den älteren Patienten auf. Diese sind durch eine starke Gewichtung des Lebensalters im Score bedingt. So wird z.B. ein Alter zwischen 70 und 75 Jahren deutlich stärker gewichtet (15 Punkte) als eine hämatologische Grunderkrankung (10 Punkte). Des Weiteren könnte eine gewisse Patientenselektion vor der Intensivverlegung eine Rolle bei der unzureichenden Einschätzung gespielt haben. Beispielsweise ist es möglich, dass ein Patient mit höherem Alter nicht auf die Intensivstation verlegt wurde, weil durch individuelle Beurteilungen ein ICU-Überleben als unwahrscheinlich eingestuft wurde. Für einen „selection-bias“ spricht auch das – im Vergleich zur SAPSII-Prognose – ungünstigere ICU-Überleben der jüngeren AML-Patienten, die möglicherweise auch bei sehr eingeschränkter Gesamtprognose auf die ICU verlegt wurden. Hierbei handelt es sich jedoch um Mutmaßungen, die weder klinisch, noch statistisch belegt sind. Ausgehend von den vorliegenden Zahlen ist das Alter im SAPSII bei Patienten mit AML nicht optimal abgebildet.

4.2.2.7. SAPS II und Katecholaminbedarf:

Die Höhe des maximal erforderlichen Katecholaminbedarfs während des Aufenthaltes korrelierte in unserer Auswertung sehr eng mit dem Überleben auf Intensivstation. Während in der Gruppe ohne Katecholaminbedarf weniger als 5% der Patienten gestorben sind, waren es in der Gruppe mit Dosierungen von über 3mg/h rund 80%. Auch die prognostizierte Mortalität durch den SAPS II erhöhte sich mit steigendem Katecholaminbedarf. Nach unseren Berechnungen war der maximale Katecholaminbedarf sogar enger mit dem ICU-Überleben verknüpft als der SAPSII. Zu berücksichtigen ist aber, dass der SAPS II während der ersten 24 Stunden erhoben wird und so sehr schnell nach ICU-Aufnahme Aussagen zur Prognose treffen kann. Der maximale Katecholaminbedarf kann hingegen während eines Intensivaufenthaltes z.T. erst sehr spät beurteilt werden, so dass eine Schlussfolgerung für die Prognose oft nur noch retrospektiv möglich ist. Allerdings

handelt es sich um einen teilweise beeinflussbaren Parameter. So kann durch eine Optimierung des Volumenmanagements entsprechend der Sepsis Leitlinien (74) ggf. der Katecholaminbedarf reduziert und somit die Prognose aktiv verbessert werden.

4.2.3 Univariate/ Multivariate Analyse:

4.2.3.1. Univariate Analyse:

Das Lebensalter bei Aufnahme auf die Intensivstation zeigte in der univariaten Analyse (Tabelle 19) keine signifikanten Auswirkungen auf das ICU-Überleben. Dies konnte bereits in vorausgegangenen Arbeiten an hämatologisch erkrankten Patienten gezeigt werden (69;75). Offensichtlich scheinen hier andere Parameter das Überleben zu bestimmen. Anders sahen die Einflüsse auf das Gesamtüberleben der Patienten aus. In diesem Falle wurde die Prognose signifikant durch das Patientenalter mitbestimmt, wobei in unserer Auswertung Erkrankte bereits bei einem Alter über 40 Jahren eine höhere Mortalität aufzeigten. Dies stellt insofern eine Besonderheit dar, als eine Trennung hinsichtlich der Prognose in vielen Fällen erst um das 60. Lebensjahr erfolgt.

Bei der Auswertung der Vorerkrankungen (vgl. Tabelle 20) konnte keine Korrelation mit dem ICU- bzw. overall-survival aufgedeckt werden. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass aufgrund von Vorerkrankungen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie die Aufnahme auf eine Intensivstation nicht verweigert werden sollte, da das Überleben durch andere Faktoren bestimmt wird. Im Falle des ICU-Überlebens dürfte hier das aktuelle Problem, das zur Verlegung geführt hat, vordergründig die Prognose beeinflussen, während beim Gesamtüberleben wohl eher die akute myeloische Leukämie hierfür verantwortlich ist.

Die zytomorphologische Einteilung gemäß der FAB-Klassifikation zeigte, wie die Vorerkrankungen, keine Auswirkungen auf das ICU-Überleben (Tabelle 21). Bei der Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens zeichnete sich jedoch ein anderes Bild ab. Hier hatten Patienten mit einer AML M0 eine signifikant höhere Mortalität, während Patienten mit einer AML M3 ein signifikant besseres Überleben aufweisen

konnten. Offenbar schien beim Gesamtüberleben wieder die akute myeloische Leukämie prognosebestimmend zu sein. Besonderes deutlich konnte dies in einer Gegenüberstellung der AML M3 gegen die anderen Subgruppen gezeigt werden.

Die Auswertung der zytogenetischen Daten zeigte, dass sowohl ein intermediärer als auch ein ungünstiger Karyotyp signifikant mit einer höheren Mortalität korrelierte. Hier stellte sich die Frage, ob das vorteilhafte Überleben bei Nachweis eines günstigen Karyotyps hauptsächlich auf Patienten mit einer AML M3 zurückzuführen war.

Bei der univariaten Analyse der Aufnahmegründe (Tabelle 22) waren signifikante Einflüsse sowohl auf das Überleben auf Intensivstation als auch auf das Langzeitüberleben erkennbar. Hierbei hatte die Gruppe mit dem Aufnahmegrund „Infektion / Sepsis“ die schlechteste Prognose. Dies war in gewisser Weise auch so zu erwarten, da eine Sepsis in vielen Fällen eine vital bedrohliche Situation darstellt, die mit einer schlechten Prognose verknüpft ist.

Nicht zu erwarten war hingegen, dass die Anzahl der Intensivaufenthalte keinen Einfluss auf die Mortalität der Patienten hatte. Die Ergebnisse in diesem Bereich der Analyse sind jedoch sehr kritisch zu beurteilen, da es nur wenige Patienten gab, die drei und mehr Intensivaufenthalte in ihrer Krankheitsgeschichte aufweisen konnten.

Auch die Höhe des SAPS II, der ja zur Prognosebestimmung auf Intensivstation herangezogen wird, hatte in unserer Arbeit signifikanten Einfluss auf das ICU-Überleben. Darüber hinaus konnte unsere Arbeit aber auch signifikante Auswirkungen des SAPS II auf das Gesamtüberleben der Patienten feststellen.

Des Weiteren hatte das Vorhandensein eines respiratorischen Problems bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikante Auswirkungen sowohl auf das ICU-Überleben als auch auf das Langzeitüberleben. Wie Ewig et al. in einer Arbeit zeigte, sind hierbei besonders Patienten betroffen, die sich gerade einer Transplantation unterziehen (76).

Als eindeutiger Risikofaktor für das Überleben erwies sich auch die Notwendigkeit einer invasiven maschinellen Beatmung während des Intensivaufenthaltes. Dieses Thema war bereits Gegenstand unzähliger Auswertungen an Intensivpatienten,

welche allesamt zu dem Ergebnis kamen, dass künstliche Beatmung die Prognose der Patienten deutlich verschlechtert (53;61;67-69;75-79).

Ebenfalls war durch vorausgegangene Auswertungen (53;61;67;77) der hochsignifikante Einfluss sowohl einer Nierenersatztherapie, als auch von Katecholaminen auf das Überleben der Patienten zu erwarten. Bei den Katecholaminen galt hierbei der Grundsatz: je höher die erforderliche Dosis umso schlechter die Prognose. Bei der Auswertung des Überlebens auf Intensivstation ist hierbei jedoch zu berücksichtigen, dass die Höhe der Katecholamine oft mit der Schwere einer Sepsis in Zusammenhang steht. Diese korrelierte allerdings auch signifikant mit dem ICU-Überleben, weshalb an dieser Stelle eine Kausalkette nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Die Auswirkungen auf das Langzeitüberleben könnten durch Endorganschäden (z.B. Nekrosen durch Minderperfusion) erklärt werden, da schädigende Einflüsse von Katecholaminen (z.B. durch Vasokonstriktion), gerade bei hoher Dosierung, durchaus denkbar sind.

Die Höhe der Kreatinin- und Bilirubinwerte korrelierte signifikant mit dem Langzeitüberleben der Patienten, während beim Überleben auf Intensivstation kein Einfluss aufgedeckt werden konnte. Eventuell ist dies ein Hinweis darauf, dass Patienten, welche die Intensivstation überlebt haben, einer späteren intensiven Chemotherapie aufgrund von Organschäden (Leber- / Nierenschaden) nicht mehr zugeführt werden können.

Bei der Auswertung der krankheitsbezogenen Daten konnte in der univariaten Analyse der AML-Status als Risikofaktor für das Überleben aufgedeckt werden (Tabelle 23). Dies steht in gewisser Weise im Gegensatz zu einer Arbeit von Massion et al. (64) aus dem Jahr 2002. Hier hat die Schwere der Grunderkrankung lediglich das Langzeitüberleben signifikant beeinflusst.

Letztendlich konnten noch die zuletzt verabreichte Therapie und eine allogene Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte als Risikofaktoren für das Gesamtüberleben ausgemacht werden. Bei der zuletzt verabreichten Therapie vor ICU-Aufnahme ist an dieser Stelle jedoch ein enger Zusammenhang zum AML-

Status (S-HAM, HAM, TAD bei ED; low dose ARA-C bei Rezidiv) nicht auszuschließen.

4.2.3.2. Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse erwies sich die Höhe des SAPSII als signifikanter Risikofaktor sowohl für das Überleben auf der Intensivstation, als auch für das Gesamtüberleben der Patienten. Somit konnte die vorliegende Arbeit die feste prognostische Wertigkeit des SAPSII auch für die Entität der akuten myeloischen Leukämie bestätigen. Diese Tatsache ist besonders deshalb von Interesse, weil die bisherigen Arbeiten den prognostischen Stellenwert des SAPSII sehr uneinheitlich bewerteten. So kam ein Teil der Arbeiten zu dem Ergebnis, dass der SAPSII keine Korrelation zum Überleben der untersuchten Patienten aufwies (64;80). Diese Arbeiten hatten jedoch weitaus geringere Zahlen an AML-Patienten als die vorliegende Arbeit.

Sowohl beim Aufnahmegrund auf Intensivstation als auch bei der Höhe der eingesetzten Katecholamine war eine signifikante Korrelation mit dem ICU-survival feststellbar. Die Überlebensprognose verschlechterte sich hierbei mit steigender maximaler Katecholamindosierung. Ob die in vielen Fällen zugrundeliegende Sepsis oder doch die organschädigende Wirkung der Katecholamine selbst für diese Konstellation verantwortlich waren, kann hier abschließend nicht festgestellt werden. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass zwar eine Korrelation zwischen eingesetzten Katecholaminen und dem Überleben vorhanden ist, jedoch lässt sich hier ein kausaler Zusammenhang nicht beweisen. Der Einsatz von Katecholaminen und anderer intensivmedizinischer Interventionen sind keine Ausgangsmerkmale, sondern kommen im Verlauf des Aufenthaltes in unterschiedlichem Ausmaß zum Einsatz. Es handelt sich somit um Verlaufsparemeter, die eine zeitliche Kovariable im Cox-Modell darstellen. In unserer Auswertung wurden Ausgangs- und Verlaufsmerkmale gleich behandelt, ohne Berücksichtigung eines zeitlichen Faktors. Die Aussagekraft der Ergebnisse kann dadurch beeinträchtigt sein.

In der multivariaten Analyse bezüglich des Langzeitüberlebens zeigten weniger die intensivmedizinischen Interventionen als vielmehr die krankheitsbezogenen Daten (AML-Status bei ICU-Aufnahme und Karyotyp) signifikanten Einfluss auf das

Überleben. Dies verdeutlicht, dass nach überlebtem Intensivaufenthalt wieder die Grunderkrankung der AML zum relevanten Prognosefaktor für die Patienten wird.

4.3. Schlussfolgerungen / Ausblick:

Nach wie vor ist die Datenlage zu Patienten mit akuter myeloischer Leukämie auf Intensivstation sehr eingeschränkt. Eine ausführliche Recherche über Pubmed hat gezeigt, dass in den letzten 6 Jahren nur drei retrospektive statistische Auswertungen zur Risikofaktoranalyse durchgeführt wurden, die sich ausschließlich mit AML-Patienten auf Intensivstation beschäftigt haben.

- Die erste Arbeit wurde 2005 von Rabbat et al. (48) veröffentlicht und umfasste 83 AML Patienten, die innerhalb eines Beobachtungszeitraums von neun Jahren auf ICU verlegt wurden.
- Thakker et al. (54) veröffentlichte 2007 eine Studie über 90 Patienten mit akuter Leukämie (AML und ALL), die in ihrem Krankheitsverlauf auf eine Intensivstation verlegt werden mussten. Die Anzahl der AML Patienten umfasste in dieser Kohorte 74 Patienten.
- Im Jahre 2010 veröffentlichte Roze des Ordons et al. (43) eine Fall-Kontrollstudie, die intensivpflichtige AML-Patienten mit intensivpflichtigen Patienten ohne AML und AML-Patienten auf Normalstation verglich. Die Anzahl intensivpflichtiger AML Patienten betrug in dieser Auswertung jedoch nur 45 Patienten.

Analysiert man die eben erwähnten Arbeiten, so wird schnell ersichtlich, dass alle nur begrenzte Fallzahlen aufweisen konnten und somit in ihrer Aussagekraft eingeschränkt waren. Dies wird in den zum Teil voneinander abweichenden Ergebnissen dieser drei Analysen deutlich. So kam die Auswertung von Thakker et al. zu dem Ergebnis, dass für das 6-Monate-Überleben der Patienten die Zytogenetik von entscheidender Bedeutung ist. Rabbat et al. hat hingegen in seiner Arbeit gezeigt, dass gerade die Zytogenetik nicht entscheidend für das Überleben nach einem Jahr ist. Möglicherweise sind diese Differenzen auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen. Zuletzt bleibt noch zu sagen, dass bisher erst eine einzige Studie alle AML Patienten (43) in die Auswertung aufgenommen hat, die im Untersuchungszeitraum auf Intensivstation verlegt wurden. Die anderen beiden

haben durch Ausschlusskriterien lediglich Subgruppen der AML-Patienten auf Intensivstation untersucht.

- Rabbat et al. haben Patienten im Rezidiv nur eingeschlossen, wenn bei diesen eine kurative Therapie geplant war.
- Thakker et al. haben Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen, nur mit einbezogen, wenn sie sich noch in der Phase der Konditionierung befanden.

Neben den eben erwähnten drei Arbeiten zur Risikofaktoranalyse wurden in den letzten Jahren noch weitere Auswertungen mit AML-Patienten auf Intensivstation durchgeführt. Einige untersuchten hierbei auch Prognosefaktoren, beschränkten sich jedoch bei den Patienten nicht auf eine Kohorte aus ausschließlich AML-Patienten, sondern weiteten das Kollektiv auch auf Patienten mit akuten Leukämien oder hämatologischen Erkrankungen aus (61;64;68). Andere Arbeiten beschränkten sich wiederum auf AML-Patienten, untersuchten jedoch nur spezifische Fragestellungen (z.B. Überleben bei beatmeten AML-Patienten (44), Prognosebestimmung bei beatmeten AML-Patienten mit pulmonalen Infiltraten (80), Nutzen einer FOB-BAL bei AML-Patienten, die mit einem akuten Atemproblem oder pulmonalen Infiltraten auf ICU verlegt werden (81)).

Wir entschlossen uns daher, die Datenlage zu diesem speziellen Patientenkollektiv in einer multizentrischen Auswertung zu verbessern.

Die vorliegende Arbeit konnte unter anderem zeigen, dass >60% der auf ICU aufgenommenen AML-Patienten den Intensivaufenthalt überleben. Interessanterweise schnitten hierbei auch die Altersgruppen >60 Jahre / >70 Jahre nicht schlechter ab. Besonders bei den Aufnahmegründen wurde deutlich, dass AML-Patienten häufig an schweren Infektionen leiden, die nicht selten bis zur Sepsis führen und so die Aufnahme auf die Intensivstation erforderlich machen

Des Weiteren konnte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse gezeigt werden, dass der simplified acute physiology score (SAPS) II ein guter Prognosefaktor für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie auf Intensivstation ist.

In detaillierteren Auswertungen zum SAPS II wurde allerdings deutlich, dass er in bestimmten Subgruppen des Patientenkollektivs die Prognose zum Teil deutlich unterschätzt. Im Einzelnen waren dies ältere Patienten, Patienten mit dem AML-Status „Erstdiagnose / Induktion“ und Patienten, die keine intensivmedizinischen Interventionen (Katecholamine / invasive maschinelle Beatmung / Nierenersatz) während des ICU-Aufenthaltes benötigten.

Der Einsatz intensivmedizinischer Interventionen (Einsatz von Katecholaminen, invasiver maschineller Beatmung oder Nierenersatz) korrelierte deutlich mit dem Überleben der Patienten. So starben aus der Gruppe, die Höchstdosen von Katecholaminen (>3mg/h) notwendig hatte, rund 80% der Patienten während des Intensivaufenthaltes. Ähnliches war auch bei den Patienten zu beobachten, die auf der Intensivstation mit einer invasiven maschinellen Beatmung (Mortalität 65%) oder einer Nierenersatztherapie (Mortalität 79%) versorgt werden mussten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten für nachfolgende Studien Anstoß sein, die hier aufgedeckten Risikofaktoren (v.a. die Notwendigkeit intensivmedizinischer Interventionen) aktiv zu beeinflussen. Zu denken wäre hier beispielsweise an den vermehrten Einsatz nicht invasiver Beatmungsformen, da die invasive Beatmung in unserer Auswertung signifikant mit einem schlechteren Überleben der AML-Patienten auf Intensivstation korrelierte. Weitere Untersuchungen könnten darauf abzielen, durch eine verbesserte Volumentherapie gemäß den Sepsis Richtlinien die Menge eingesetzter Katecholamine zu reduzieren, da diese in unserer Auswertung besonders negativ mit dem Patientenüberleben korrelierten. Eine vermehrte Volumenzufuhr kann einerseits zur Einsparung von Katecholaminen beitragen, andererseits zu einer Einschränkung der respiratorischen Situation führen. Besondere Bedeutung kommt deshalb einer optimalen Dosisfindung von Volumen- und Katecholamintherapie zu, die möglicherweise durch engmaschiges Monitoring der hämodynamischen Parameter und des Hydratationszustandes des Patienten mittels modernster Verfahren optimiert werden könnte.

5. Zusammenfassung:

Auch heute noch müssen trotz großer Fortschritte in der Medizin ca. 20% der Patienten, die an einer akuten myeloischen Leukämie (AML) erkrankt sind, auf Grund von Komplikationen in ihrem Krankheitsverlauf auf eine internistische Intensivstation (ICU) verlegt werden. Angesichts dieser hohen Komplikationsraten mit konsekutiver ICU-Verlegung ist es überraschend, dass sich die Datenlage zu intensivpflichtigen AML-Patienten in den letzten Jahren nur unwesentlich gebessert hat. Daher setzten wir uns zum Ziel, in einer großen retrospektiven multizentrischen Auswertung, Risikofaktoren intensivpflichtiger AML-Patienten aufzudecken. Untersuchungszeitraum waren die Jahre 2004 bis 2009. Beteiligte Zentren waren das Universitätsklinikum München Großhadern, das Universitätsklinikum Köln und das Zentralklinikum Augsburg.

Analysiert wurden die Daten von 264 Patienten, die im Untersuchungszeitraum 363-mal auf einer internistischen Intensivstation behandelt wurden. Für Korrelationsanalysen unabhängiger Stichproben wurde der Mann Whitney U Test verwendet. Univariate Analysen wurden mit dem log rank Test durchgeführt. Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ wurden in einer multivariaten Analyse (Cox Regression) ausgewertet.

Das Alter der untersuchten Kohorte betrug, bezogen auf alle Aufenthalte, im Mittel 55,1 (Spanne 19,7-84,9) / Median 57,2 Jahre und 46,4% waren weiblich. Die Verweildauer auf Intensivstation betrug im Mittel 8,4 (Spanne 0,5-76) / Median 3,0 Tage. 63,9% der Aufenthalte wurden überlebt. In den meisten Fällen (53,4%) erfolgte die ICU Aufnahme mit einer Erstdiagnose der AML oder während der Induktionstherapie. Verlegungsgrund war hierbei in den meisten Fällen (45%) eine Infektion oder Sepsis. Respiratorische Probleme waren bei 68% der Patientenaufnahmen zum Zeitpunkt der Verlegung vorhanden. Des Weiteren erfolgte bei 18,5% der Patienten während desselben Krankenhausaufenthaltes eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (peritransplant). Bei 13,8% war schon in einem vorausgegangen Aufenthalt eine solche Therapie erfolgt. Der Einsatz einer

invasiven maschinellen Beatmung / Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen / Nierenersatztherapie war retrospektiv bei 49.3% / 66.7% / 24.2% der Intensivaufenthalte notwendig. In der multivariaten Analyse zeigte der SAPS II eine prognostische Signifikanz sowohl auf das ICU-, als auch auf das overall-survival. Darüber hinaus erwiesen sich der ICU-Verlegungsgrund und die Höhe der eingesetzten Katecholamine als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben auf Intensivstation. Für das Langzeitüberleben waren in der multivariaten Analyse hingegen eher die krankheitsbezogenen Daten (AML-Status und Karyotyp) von Bedeutung.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass bei dieser großen Kohorte an intensivpflichtigen AML-Patienten die Mehrheit (63%) der aufgenommenen Patienten den Intensivaufenthalt überlebte. Hierbei profitierten Patienten aller Altersgruppen (bis zur achten Dekade) und Therapiephasen von der Intensivtherapie. In der multivariaten Analyse konnte neben dem Simplified Acute Physiology Score II die Höhe der maximal notwendigen Katecholamindosis als prognostisch wichtigster Marker für das Überleben auf Intensivstation aufgedeckt werden.

6. Literaturverzeichnis:

- (1) Swerdlow SS, World Health Organization classification of tumours, World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008;4. 4d.
- (2) Sitzmann FC, Bauer CP. Pädiatrie. Stuttgart: Hippokrates; 1995.
- (3) Christ O, Feuring-Buske M, Hiddemann W, Buske C. [Pathobiology of acute myeloid leukemia]. Med Klin (Munich) 2007 April 15;102(4):290-5.
- (4) Reilly JT. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis? Br J Haematol 2005 January;128(1):18-34.
- (5) Austin H, Delzell E, Cole P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. Am J Epidemiol 1988 March;127(3):419-39.
- (6) Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. Lancet 2003 April 12;361(9365):1281-9.
- (7) Fritsch S, Metzeler K, Hiddemann W, Buske C. Diagnostics and therapy of acute myeloid leukemia. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2006 October 27;131(43):2401-6.
- (8) Heilmeier B, Buske C, Spiekermann K, Bohlander S, Feuring-Buske M, Hiddemann W et al. [Diagnostics, classification and prognostic criteria of acute myeloid leukemia]. Med Klin (Munich) 2007 April 15;102(4):296-308.
- (9) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976 August;33(4):451-8.
- (10) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A

report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985 October;103(4):620-5.

- (11) Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, Haferlach T, Schultheis B, Schnittger S et al. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia* 2009 December;23(12):2248-58.
- (12) Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998 October 1;92(7):2322-33.
- (13) Look AT. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science* 1997 November 7;278(5340):1059-64.
- (14) Schoch C, Haferlach T, Haase D, Fonatsch C, Loffler H, Schlegelberger B et al. Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *Br J Haematol* 2001 January;112(1):118-26.
- (15) Schoch C, Kern W, Kohlmann A, Hiddemann W, Schnittger S, Haferlach T. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile. *Genes Chromosomes Cancer* 2005 July;43(3):227-38.
- (16) Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001 September 1;98(5):1312-20.
- (17) Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia

- (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* 2004 January;18(1):120-5.
- (18) Schnittger S, Schoch C, Dugas M, Kern W, Staib P, Wuchter C et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002 July 1;100(1):59-66.
- (19) Yokota S, Kiyoi H, Nakao M, Iwai T, Misawa S, Okuda T et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is preferentially seen in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among various hematological malignancies. A study on a large series of patients and cell lines. *Leukemia* 1997 October;11(10):1605-9.
- (20) Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001 September 15;98(6):1752-9.
- (21) Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005 January 20;352(3):254-66.
- (22) Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005 December 1;106(12):3740-6.
- (23) Schneider F, Hoster E, Unterhalt M, Schneider S, Dufour A, Benthaus T et al. NPM1 but not FLT3-ITD mutations predict early blast cell clearance and CR rate in patients with normal karyotype AML (NK-AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2009 May 21;113(21):5250-3.

- (24) Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood* 2005 December 1;106(12):3733-9.
- (25) Verhaak RG, Goudswaard CS, van PW, Bijl MA, Sanders MA, Hagens W et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood* 2005 December 1;106(12):3747-54.
- (26) Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006 May 1;107(9):3481-5.
- (27) Sorensen JT, Gerald K, Bodensteiner D, Holmes FF. Effect of age on survival in acute leukemia. 1950-1990. *Cancer* 1993 September 1;72(5):1602-6.
- (28) Archimbaud E, Jehn U, Thomas X, De CF, Fillet G, Belhabri A et al. Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1999 June;13(6):843-9.
- (29) Gajewski JL, Ho WG, Nimer SD, Hirji KF, Gekelman L, Jacobs AD et al. Efficacy of intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome. *J Clin Oncol* 1989 November;7(11):1637-45.
- (30) Buchner T, Hiddemann W, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Fonatsch C et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the

German AML Cooperative Group. J Clin Oncol 2003 December
15;21(24):4496-504.

- (31) Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. Blood 2009 January 1;113(1):28-36.
- (32) Fiegl M, Hiddemann W, Braess J. [Current therapeutic strategies in the management of acute myeloid leukemia]. Med Klin (Munich) 2007 April 15;102(4):309-16.
- (33) Krauter J, Wagner K, Stadler M, Dammann E, Zucknick M, Eder M et al. Prognostic factors in allo-SCT of elderly patients with AML. Bone Marrow Transplant 2011 April;46(4):545-51.
- (34) Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood 2006 August 1;108(3):1092-9.
- (35) Possinger K, Engelhardt D. Facharzt Hämatologie, Onkologie. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2007.
- (36) Dietel M, Harrison TR, Kasper DL, Charité - Univ. Harrisons Innere Medizin. 16. Aufl., dt. Ausg ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005.
- (37) Azoulay E, Pochard F, Chevret S, Vinsonneau C, Garrouste M, Cohen Y et al. Compliance with triage to intensive care recommendations. Crit Care Med 2001 November;29(11):2132-6.
- (38) Garrouste-Org, Montuclard L, Timsit JF, Reigner J, Desmettre T, Karoubi P et al. Predictors of intensive care unit refusal in French intensive care units: a multiple-center study. Crit Care Med 2005 April;33(4):750-5.

- (39) Merz TM, Schar P, Buhlmann M, Takala J, Rothen HU. Resource use and outcome in critically ill patients with hematological malignancy: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2008;12(3):R75.
- (40) Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 December 22;270(24):2957-63.
- (41) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007 January 25;356(4):348-59.
- (42) Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica* 2008 April;93(4):594-600.
- (43) Roze des Ordons AL, Chan K, Mirza I, Townsend DR, Bagshaw SM. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: a case-control study. *BMC Cancer* 2010;10:516.
- (44) Tremblay LN, Hyland RH, Schouten BD, Hanly PJ. Survival of acute myelogenous leukemia patients requiring intubation/ventilatory support. *Clin Invest Med* 1995 February;18(1):19-24.
- (45) Lamia B, Hellot MF, Girault C, Tamion F, Dachraoui F, Lenain P et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med* 2006 October;32(10):1560-8.
- (46) Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000 August;28(8):2786-92.
- (47) Soares M, Fontes F, Dantas J, Gadelha D, Cariello P, Nardes F et al. Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring

- admission to the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2004 August;8(4):R194-R203.
- (48) Rabbat A, Chaoui D, Montani D, Legrand O, Lefebvre A, Rio B et al. Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol* 2005 May;129(3):350-7.
- (49) Ashkenazi YJ, Kramer BS, Harman E. Short-term outcome among patients with leukemia and lymphoma admitted to a medical intensive care unit. *South Med J* 1986 September;79(9):1086-8.
- (50) Lloyd-Thomas AR, Wright I, Lister TA, Hinds CJ. Prognosis of patients receiving intensive care for lifethreatening medical complications of haematological malignancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 April 9;296(6628):1025-9.
- (51) Yau E, Rohatiner AZ, Lister TA, Hinds CJ. Long term prognosis and quality of life following intensive care for life-threatening complications of haematological malignancy. *Br J Cancer* 1991 November;64(5):938-42.
- (52) Geerse DA, Span LF, Pinto-Sietsma SJ, van Mook WN. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur J Intern Med* 2011 February;22(1):57-61.
- (53) Huynh TN, Weigt SS, Belperio JA, Territo M, Keane MP. Outcome and prognostic indicators of patients with hematopoietic stem cell transplants admitted to the intensive care unit. *J Transplant* 2009;2009:917294.
- (54) Thakkar SG, Fu AZ, Sweetenham JW, Mciver ZA, Mohan SR, Ramsingh G et al. Survival and predictors of outcome in patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit. *Cancer* 2008 May 15;112(10):2233-40.
- (55) Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support:

impact of noninvasive mechanical ventilatory support. Crit Care Med 2001 March;29(3):519-25.

- (56) Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. Crit Care Med 2003 January;31(1):104-12.
- (57) Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1999 September 30;341(14):1051-62.
- (58) Lee SY, Yeo CL, Lee WH, Kwa AL, Koh LP, Hsu LY. Prevalence of invasive fungal disease in hematological patients at a tertiary university hospital in Singapore. BMC Res Notes 2011;4:42.
- (59) Vehreschild JJ, Ruping MJ, Wisplinghoff H, Farowski F, Steinbach A, Sims R et al. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. J Antimicrob Chemother 2010 July;65(7):1466-71.
- (60) Egerer G, Geist MJ. Posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia--results from an observational study. Mycoses 2011 January;54 Suppl 1:7-11.
- (61) Park HY, Suh GY, Jeon K, Koh WJ, Chung MP, Kim H et al. Outcome and prognostic factors of patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit for septic shock. Leuk Lymphoma 2008 October;49(10):1929-34.
- (62) Poletti V, Salvucci M, Zanchini R, Molinari AL, Zuffa E, Poletti G et al. The lung as a target organ in patients with hematologic disorders. Haematologica 2000 August;85(8):855-64.
- (63) Chaoui D, Legrand O, Roche N, Cornet M, Lefebvre A, Peffault de LR et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. Leukemia 2004 April;18(4):670-5.

- (64) Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2002 October;30(10):2260-70.
- (65) Vandijck DM, Depuydt PO, Offner FC, Nollet J, Peleman RA, Steel E et al. Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive Care Med* 2010 October;36(10):1744-50.
- (66) Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, de MS, Galicier L, Raffoux E et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 2005 November;33(11):2488-93.
- (67) Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, Dreyfus F, Vaxelaire JF, Nouria S et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med* 1990;16(5):291-7.
- (68) Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 2002 September;28(9):1294-300.
- (69) Ferra C, Marcos P, Misis M, Morgades M, Bordeje ML, Oriol A et al. Outcome and prognostic factors in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit: a single-center experience. *Int J Hematol* 2007 April;85(3):195-202.
- (70) Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003 October;29(10):1688-95.
- (71) Pene F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marque S et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008 March;36(3):690-6.

- (72) Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996 October 15;125(8):625-33.
- (73) Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008 September 1;112(5):1646-54.
- (74) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008 January;36(1):296-327.
- (75) Cherif H, Martling CR, Hansen J, Kalin M, Bjorkholm M. Predictors of short and long-term outcome in patients with hematological disorders admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Support Care Cancer* 2007 December;15(12):1393-8.
- (76) Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 1998 July;12(1):116-22.
- (77) Evison J, Rickenbacher P, Ritz R, Gratwohl A, Haberthur C, Elsasser S et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly* 2001 December 22;131(47-48):681-6.
- (78) Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 September;158(3):876-84.
- (79) Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, Klein JL, Khanchandani G, Ahmed HP et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 2004 November;126(5):1604-11.

- (80) Rabe C, Mey U, Paashaus M, Musch A, Tasci S, Glasmacher A et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation-a retrospective analysis. J Crit Care 2004 March;19(1):29-35.
- (81) Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A, Roche N, Legrand O, Lorut C et al. Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? Leukemia 2008 July;22(7):1361-7.
- (82) Braess J, Vortrag auf dem 9.wissenschaftlichen Symposium der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München-Großhadern, Herrsching, Juni 2007

7. Danksagungen:

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Jan Braess, gebührt an dieser Stelle großer Dank für die Überlassung des interessanten Themas der Promotionsarbeit und die Unterstützung bei fachlichen Problemen. Er hat die Arbeit stets vorangetrieben und mir immer rasche Termine für Besprechungen angeboten. Außerdem ermöglichte er mir, meine Arbeit auf Kongressen in Orlando, Florida und in Wiesbaden vorzustellen.

Herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. Bernhard Heilmeyer für die außerordentlich engagierte Betreuung und die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bis zur Fertigstellung der Arbeit. Er hat mich in die Erstellung von statistischen Analysen eingearbeitet, die Arbeit in Marathonsitzungen mit mir besprochen und hatte stets ein offenes Ohr für alle Fragen!

Weiter will ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, Chefarzt der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern bedanken, der mir die Durchführung der Arbeit in seiner Klinik erlaubte.

Für die statistische Beratung und die geduldige Auseinandersetzung mit den zum Teil sehr speziellen Fragen danke ich Frau Dr. Eva Hoster.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Joachim Stemmler für die Bereitstellung der Daten der Intensivstation in Großhadern und bei Herrn PD Dr. Karsten Spiekermann für die Bereitstellung der Daten aus dem Labor für Leukämiediagnostik bedanken.

Ohne die Erlaubnis einer Datenerhebung am Universitätsklinikum Köln durch Herrn Prof. Dr. Michael Hallek hätte die Arbeit nicht in diesem Umfang durchgeführt werden können – dafür herzlichen Dank. Besonders wertvoll war für mich auch die sehr persönlich und hilfreiche Einweisung in das Computerprogramm und die Datenerhebung am Universitätsklinikum in Köln durch Herrn Dr. Matthias Kochanek und Herrn PD Dr. Karl-Anton Kreuzer.

In das Zentralklinikum Augsburg geht mein besonderer Dank an Herrn Prof. Dr. Günter Schlimok, der mir die Akteneinsicht zur Datenerhebung in seiner Klinik erlaubte. Nicht weniger will ich mich bei Herrn PD Dr. Christoph Schmidt, der meine Ansprechperson am Zentralklinikum Augsburg war und bei Frau Söllner, die mich in die dortige Datenerhebung einwies, bedanken.