

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Wolfgang Hiddemann

Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität von Patienten
mit hämato-onkologischer Grunderkrankung auf der
Intensivstation

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

Vorgelegt von
Alexander Mück

aus
Schwäbisch Gmünd

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. J. Stemmler

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Vera von Dossow-Hanfstingl

Prof. Dr. Claudia Bausewein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Sophia Horster

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP,
FRCP

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2014

Für meine Großmutter Marianne Mück (1921 - 2005) die mir Humanität
beigebracht und vorgelebt hat

und

für Carolin Schäffer, den wichtigsten Menschen in meinem Leben

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Definition und Verlauf der Sepsis	2
1.3 Infektionsquellen bei hämato-onkologischen ICU-Patienten	3
1.4 Bakteriologisches Keimspektrum bei hämato-onkologischen Patienten mit Sepsis	4
1.5 Mykologisches Keimspektrum bei hämato-onkologischen Patienten auf ICU	5
1.6 Infektions-Surveillance bei hämato-onkologischen Patienten	6
2. Fragestellung	7
3. Patienten und Methoden	8
3.1 Patienten	8
3.2 Methoden	8
3.2.1 Erregernachweis	8
3.2.1.1 Varia	8
3.2.1.2 Virologie	10
3.2.2 Datenerhebung	11
3.2.3 Statistik	11
3.2.4 Klinische Scores	12
4. Ergebnisse	13
4.1 Patientencharakteristika bei Aufnahme	13
4.2 Mortalität und Todesursachen	15
4.3 Signifikante Einflussfaktoren in Bezug auf die Mortalität	16
4.3.1 Einfluss der Aufnahmediagnose auf die Mortalität	16
4.3.2 Einfluss der Liegedauer auf die Mortalität	20
4.3.3 Einfluss der Katecholaminbedarfs auf die Mortalität	21
4.3.4 Einfluss der Nierenersatzverfahren auf die Mortalität	22
4.3.5 Einfluss des SAPS-II Scores auf die Mortalität	23
4.4 Nicht signifikante Einflussfaktoren in Bezug auf die Mortalität	24
4.4.1 Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Mortalität	24

4.4.2 Einfluss der Leukozytenzahl auf die Mortalität	25
4.4.3 Einfluss der maschinellen Beatmung auf die Mortalität	25
4.4.4 Einfluss der hämato-onkologischen Grunderkrankung auf die Mortalität	25
4.5 Mikrobiologische und virologische Diagnostik	26
4.5.1 Anzahl der positiven Untersuchungsergebnisse je nach untersuchtem Medium	26
4.5.2 Erregerspektrum Bakterien	28
4.5.3 Erregerspektrum Pilze	28
4.5.4 Erregerspektrum Viren	30
4.5.5 Multiresistente Erreger im untersuchten Kollektiv	30
4.5.6 Vergleich der Erregernachweise in den einzelnen Medien	31
4.6 Einfluss der Ergebnisse der mikrobiologischen und virologischen Untersuchungen auf die Mortalität	35
5. Diskussion	38
5.1 Diskussion der Ergebnisse	38
5.2 Diskussion der Erregerdiagnostik	40
5.3 Schlussfolgerung	45
6. Zusammenfassung	46
7. Literatur	49
8. Anhang	54
9. Eidesstattliche Erklärung	58

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Aufnahme von Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung auf eine Intensivstation wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Die Lebenserwartung dieser Patientengruppe ist durch die häufig nicht kontrollierte Grunderkrankung oft bereits vor der Aufnahme auf die Intensivstation erheblich eingeschränkt. Daneben entwickeln sich auf dem Boden der Grunderkrankung und ihrer Behandlung mittels Chemotherapie, typischerweise infektiologische Komplikationen, die bei diesem Kollektiv einen Großteil der Erkrankungen stellen, die letztlich eine Intensivtherapie notwendig werden lässt. Als häufige Gründe einer Aufnahme auf die Intensivstation wurden hierzu in der Literatur respiratorisches Versagen (41-45%) und Sepsis (24-33%) genannt [1, 2].

Die Mortalität dieser Patienten auf der Intensivstation liegt dabei zwischen 30 und 69% [1-3]. Dennoch kann eine überbrückende Intensivtherapie gerade bei absehbar passageren Komplikationen den Tumorpatienten Lebenszeit schenken.

Bei insgesamt hoher Mortalität intensivpflichtiger Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung scheint die Mortalität jedoch nicht ausschliesslich in Zusammenhang mit der Grunderkrankung zu stehen. Neben einem hohen Acute Physiology And Chronic Health (Apache)-II-Score, der Anzahl der versagenden Organe, mit oder ohne Beurteilung durch den Sepsis-Associated Organ Failure Assessment (SOFA-) Score, ein hoher Simplified Acute Physiology (SAPS-) II-Score, häodynamische Instabilität und maschinelle Beatmung als Parameter für die Schwere der Erkrankung, verschlechtern ein entgleister Säure-Basen-Haushalt, eine Pilzinfektion, eine Dysnatriämie und ein langer Krankenhausaufenthalt vor Verlegung auf die Intensivstation die Prognose der hämato-onkologischen Patienten, die somit mit der Normalbevölkerung vergleichbare Risikofaktoren aufweisen. Die Art und Aktivität der Grunderkrankung, die kürzlich zurückliegende Gabe von Chemotherapie und das Vorliegen einer Neutropenie oder Thrombozytopenie hingegen waren nicht als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität auszumachen [1-7]. Lediglich das Vorliegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) beeinflusste in einer

Studie die Mortalität [6]. Eine vorangegangene Knochenmarktransplantation (KMT) oder eine periphere Stammzelltransplantation (engl.: peripheral blood stem cell transplantation PBSCT) verschlechterte das Outcome von Intensivstations-Patienten ebenfalls. So lag in 2 Studien die Mortalität von KMT und PBSCT-Patienten bei etwa 2/3 der Patienten [8, 9]. Interessanterweise führte in zwei Studien die Identifikation einer Infektion bzw. einer bakteriellen Infektion jeweils zu besseren Überlebensraten [8-10], während in einer anderen Studie kein Einfluss einer Bakterämie auf die Mortalität ausgemacht werden konnte [2].

Die Entscheidung für oder gegen eine Intensivtherapie wird somit zunehmend unabhängig von der hämato-onkologischen Grunderkrankung. Neben einer erhöhten Aufmerksamkeit in Bezug auf infektiologische Komplikationen erscheint eine frühzeitige Sepsistherapie auf ICU und rasche Sicherung des Erregers für die Therapie und das Outcome der Patienten relevant.

1.2 Definition und Verlauf der Sepsis

Die Sepsis und der septische Schock als schwerste Verlaufsformen einer bakteriellen Infektion sind unabhängig von der Grunderkrankung mit einer hohen Mortalität von bis zu 45% assoziiert und führen in den USA jährlich zu annähernd 150 000 Todesfällen [11, 12].

Die Gabe eines Antibiotikums gegen verdächtigte Pathogene innerhalb der ersten Stunde mit Beginn der Hypotension, ist mit einer Verbesserung der Überlebensrate auf 79,9% assoziiert und jede Stunde Verzögerung bedeutet im Mittel eine Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit um 7,6% [13]. Somit liegen die Mortalitätszahlen für hämato-onkologische Patienten mit Sepsis und septischem Schock mit etwa 50% [7] in einem vergleichbaren Bereich.

Nach Tabelle 1 definiert sich die Sepsis als Vorliegen einer Infektion und Erfüllen mindestens zweier Kriterien eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS). Bei Vorliegen eines Kriteriums aus III liegt eine schwere Sepsis vor, das Vorliegen einer Hypotension definiert den septischen Schock (Tabelle 1) [14].

<i>I – Nachweis der Infektion</i>
Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
<i>II – Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) (mindestens zwei Kriterien erfüllt)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$ • Tachykardie $> 90/\text{min}$ • Tachypnoe $> 20/\text{min}$ oder ($\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$ bzw. 33 mmHg) • Leukozytose ($> 12.000 / \text{mm}^3$) oder Leukopenie($< 4.000/\text{mm}^3$) oder $> 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild
<i>III - Akute Organdysfunktion / Schwere Sepsis (mindestens ein Kriterium erfüllt)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delir • Thrombopenie: innerhalb von 24 Stunden Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % oder Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$ bei Ausschluss einer Erkrankung des Immunsystems oder einer akuten Blutung. • Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $< 70 \text{ mmHg}$ über mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen) → Septischer Schock • Hypoxie: $\text{PaO}_2 < 10 \text{ kPa}$ (75 mmHg) oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Verhältnis $< 33 \text{ kPa}$ (250 mmHg) unter Sauerstoffgabe bei Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung. • Akutes Nierenversagen mit Diurese $< 0,5 \text{ ml/kg Körpergewicht/h}$ für mindestens zwei Stunden, trotz ausreichender Volumensubstitution, und/oder Anstieg des Serumkreatinins um das Doppelte des lokal üblichen oberen Referenzbereichs. • Metabolische Azidose mit $\text{BE} < -5 \text{ mmol}$ oder Laktat $> 1,5$-facher Wert als der lokal übliche Referenzwert.

Tabelle 1: Definition der Sepsis (ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz)

1.3 Infektionsquellen bei hämato-onkologischen Patienten auf der Intensivstation

Atemwege, Schleimhäute und Harnwege stellen insbesondere bei hämato-onkologischen Patienten mit dem zusätzlichen Risiko der Immunsuppression und der Chemotherapie- oder Neutropenie-assoziierten Mukositis die Hauptfoci für Septitiden dar. Da hämato-onkologische Patienten häufig einen zentralvenösen Zugang zur Gabe der Chemotherapie angelegt bekommen, sollte die Möglichkeit einer Katheter-assoziierten Infektion (engl.: catheter-related infections, CRI) bedacht werden.

Die Entnahme von Blutkulturen aus dem Katheter und aus einer peripheren Vene ist zur Infektfokussuche sinnvoll [15].

Die Beatmungs-assoziierte Pneumonie (engl.: ventilator-associated pneumonia, VAP) ist die häufigste nosokomiale Infektion in der Intensivmedizin und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität dar. Der Endotrachealtubus bildet bei invasiver Beatmung eine Leitschiene für potenziell infektiöses Sekret aus dem Oropharynx. Zur Prophylaxe der VAP sind daher z.B. die Keimreduktion im Oropharynx durch eine selektive Darmdekontamination (SDD) und eine verkürzte Beatmungsdauer sinnvoll. Zusätzliche Risikofaktoren für eine VAP sind die Verwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien zur Intubation, die Dauer der Beatmung und des Intensiv-Aufenthaltes und eine vorausgegangene tracheale Kontamination [16]. Bei der Therapie der VAP steht v.a. die rasche Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung lokaler Resistenzen im Vordergrund [17]. In dieser Tatsache ist auch die Notwendigkeit begründet, dass jede Intensivstation ihre eigene bakteriologische Diagnostik durchführt, da die Erreger und ihre Resistenzen vielfältig und wechselhaft sind und diese sich sowohl zwischen einzelnen Hospitälern, als auch zwischen den einzelnen Stationen im selben Krankenhaus unterscheiden, ebenso wie von Jahr zu Jahr. Eine besondere Rolle bei der VAP spielen *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* [18].

1.4 Bakteriologisches Keimspektrum bei hämato-onkologischen Patienten mit Sepsis

Während ursprünglich die Mehrzahl der Septitiden bei hämato-onkologischen Patienten von gram-negativen Erregern, die die Schleimhautbarriere überwinden konnten, ausgelöst wurden, scheint sich, zumindest in der westlichen Welt, in den letzten Jahrzehnten das Keimspektrum in Richtung gram-positive Infektionen verschoben zu haben. Diese Veränderungen können wohl am ehesten auf den vermehrten Einsatz von zentral-venösen Kathetern mit dem Risiko der Kolonisation und Infektion durch Hautkeime, sowie auf die breite Verwendung von therapeutischen und prophylaktischen Antibiotika und konsekutive Resistenzbildung zurückgeführt werden. So wurden in verschiedenen Studien, abhängig vom Ausmaß des Einsatzes prophylaktischer

Antibiotikatherapie bei neutropenen Patienten bereits zwischen 45 und 75% gram-positive Isolate aus Blutkulturen berichtet [19-21]. Insgesamt scheinen bei den gram-positiven Infektionen *Streptococcus species*, *koagulase-negative Staphylokokken* und *Staphylokokkus aureus* zu dominieren, während bei den gram-negativen Infektionen *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* häufig vorkommen [19, 21].

Abhängig von dem breiten Einsatz von Antibiotika hat auch die Anzahl der antibiotika-resistenten Erreger in den letzten zwei Jahrzehnten jährlich zugenommen. Die häufigsten multiresistenten Erreger auf Intensivstationen sind methicillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA), Ceftazidim- oder Imipenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* und Breitspektrum-Beta-Laktamase bildende Enterokokken [22].

1.5 Mykologisches Keimspektrum bei hämato-onkologischen Patienten auf der Intensivstation

Pilzinfektionen als Ursache einer Pneumonie oder Sepsis sind bei hämato-onkologischen Patienten auf Intensivstationen ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome mit einer hohen Prävalenz und Mortalität. Bei Infektionen mit *Candida spp.* kommt es bei kritisch kranken Patienten meist zu einer Invasion eines zuvor lediglich kolonisierenden Keimes, wobei die mediane Zeit zwischen nachgewiesener Kolonisation und Invasion bei 8 Tagen lag [23-25].

Als Risikofaktoren für eine invasive Erkrankung durch *Candida* konnte höheres Lebensalter, Immunsuppression, ein Aufenthalt auf der Intensivstation und dessen Dauer, Antibiotikatherapie, mechanische Ventilation und die Verwendung von zentralvenösen oder intraurethralen Verweilkathetern identifiziert werden [24, 25].

Neben *Candida albicans* werden mit zunehmender Häufigkeit auch non-albicans-Stämme isoliert, insbesondere bei hämato-onkologischen Patienten nach Chemotherapie oder mit Fluconazol-Vortherapie, deren Symptome auch weniger deutlich sein können [23, 25].

Die Mortalität der Candida-Sepsis wird mit Zahlen zwischen 30 und 45% beschrieben, mit erhöhter Mortalität eines Intensivstations-Aufenthaltes von hämato-onkologischen Patienten bei Nachweis von Pilzinfektionen [9, 23, 26] wobei die Mortalität durch Candidämie durch Entfernen der Verweilkatheter verbessert werden kann [27].

Neben den Candidämien sind Pilzpneumonien durch Candida-Stämme beschrieben. In einer Studie mit 30 hämato-onkologischen Intensiv-Patienten waren 26,6% der Pneumonien durch Candida-Stämme (mit-) verursacht, ebenfalls mit hoher Mortalität [28].

Die Mortalität einer invasiven Aspergillose ist ebenfalls hoch und beträgt bei Patienten ohne hämato-onkologische Grunderkrankung bereits nahezu 100% [29]. Eine hämatologische Erkrankung, die Verwendung von Breitspektrum-Antimykotika und eine Knochenmarktransplantation sind als unabhängige Risikofaktoren mit einer erhöhten Rate an invasiven Aspergillosen assoziiert [30, 31].

1.6 Infektions-Surveillance bei hämato-onkologischen Patienten

Nicht nur die Analyse und Dokumentation des Keimspektrums auf einer Intensivstation, sondern auch die infektiologische Überwachung der einzelnen immunsupprimierten Patienten erscheint für die optimale Versorgung hämato-onkologischer Patienten sinnvoll. Neben der Fokussuche bei nachgewiesener Infektion werden Routineuntersuchungen zur Erfassung von subklinischen Infektionen und Kolonisationen durchgeführt. Auf den meisten Intensivstationen werden, in Abhängigkeit vom Ausmaß der Immunsuppression, mehrfach wöchentliche bakteriologische, mykologische und virologische Analysen des Sputums, der endotrachealen Absaugung (ENTA, bei intubierten Patienten) oder der bronchio-alveolären Lavage (BAL), des Stuhls, Urins und Blutes durchgeführt. Vielfach zählen auch einmalige oder wiederholte Abstriche von Nase, Rachen, Achseln, Leisten und der Rima ani zu den Standard-Überwachungen von intensivpflichtigen Patienten. Die Empfehlungen in Bezug auf diese so genannte Surveillance von Infektionen sind jedoch nicht einheitlich und von sehr inhomogener Kosten-Nutzen-Ratio. Die Analyse des Keimspektrums einer Intensivstation kann also auch der Überprüfung der Sinnhaftigkeit der angewandten Infektionssurveillance dienen.

2. Fragestellung

Anhand retrospektiv erfasster Daten wurden die Variablen: Alter, Geschlecht, Art der hämatologischen Grunderkrankung, Aufnahmediagnose auf der Intensivstation, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, SAPS-II-Score und Leukozytenzahl bei Aufnahme auf die Intensivstation, der maximale Katecholaminbedarf, Einsatz von Nierenersatzverfahren, Einsatz einer maschinellen Beatmung während des Intensivstations-Aufenthaltes, positive mikrobiologische Diagnostik oder der Nachweis einer bestimmten Gruppe von Erregern oder der Nachweis von Erregern in einer bestimmten Patientenprobe in Bezug auf ihren Einfluss auf die Intensivstations-, und 100-Tage-Mortalität untersucht.

Zusätzlich sollte die Frage beantwortet werden, ob eine positive mikrobiologische Diagnostik oder der Nachweis einer bestimmten Gruppe von Erregern oder der Nachweis von Erregern in einer bestimmten Patientenprobe eine unabhängige Einflussgröße in Bezug auf die Intensivstations-, oder 100-Tage-Mortalität darstellt.

Daraus sollten Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität auf der Intensivstation und der therapeutische und prognostische Nutzen der als Surveillance und zur Infektfokussuche angewandten mikrobiologischen Diagnostik abgeleitet werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum 01.11.2005 bis 31.11.2006 wurden 90 volljährige Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung und Aufenthalt auf der internistischen Intensivstation der medizinischen Klinik und Poliklinik III der LMU München, Campus Großhadern, identifiziert und damit in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Bei Patienten mit mehreren Intensivaufenthalten im Beobachtungszeitraum wurde grundsätzlich der letzte Aufenthalt ausgewertet.

3.2 Methoden

3.2.1 Erreger nachweis:

Zusätzlich zur symptomabhängigen mikrobiologischen Diagnostik zur Fokussuche bei Patienten mit Infektionen führten wir eine mikrobiologische Surveillance entsprechend den stationsinternen Standards für Patienten mit hämato-onkologischer Erkrankung durch. Diese bestand aus der Analyse von Sputum oder ENTA auf Bakterien, Pilze, Herpes-Simplex-Virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV) und Epstein-Barr-Virus (EBV), jeden Montag und Donnerstag, also 2 mal wöchentlich. Donnerstags bzw. einmal wöchentlich wurde zusätzlich der Stuhl auf Bakterien, Pilze und Clostridium difficile-Toxin getestet, ein Urin-Stix und -Sediment durchgeführt und falls auffällig, auch eine Urin-Bakteriologie angefordert. EDTA Blut wurde donnerstags auf Bakterien, Pilze, HSV, CMV, EBV getestet.

Die komplette mikrobiologische Diagnostik für die Intensivstation F2 B/C wurde vom Max von Pettenkofer-Institut in München durchgeführt.

3.2.1.1 Varia:

Im Fachbereich „Varia“ werden Untersuchungen an Patientenproben wie Blutkulturen, Materialien aus dem Respirationstrakt (BAL, ENTA), Abstriche, Urine und Blutkulturen durchgeführt. Diese umfassen alle wesentlichen aeroben und anaeroben Bakterien, sowie Schimmelpilze und Hefen.

Hierbei kommen alle konventionellen Verfahren der bakteriologischen Diagnostik zur Anwendung. Neben der Mikroskopie sind dies die kulturelle Anzucht unter aeroben und anaeroben Bedingungen, die Identifikation der Erreger und die Resistenztestung gegen die gängigen Antibiotika respektive Antimykotika.

a) Kultivierung der Proben:

Im ersten Schritt wurden hierfür nach Probenannahme zunächst Kulturen auf bluthaltigen und nicht-bluthaltigen Nährböden angelegt, diese wurden dann sowohl unter aeroben, als auch unter anaeroben Bedingungen bebrütet. Anschließend erfolget eine erste Differenzierung anhand der Gram-Färbung und eine Unterscheidung zwischen pathogenen Keimen und Normalflora.

Nach weiterer 48-stündiger Bebrütung erfolgt die Plausibilisierung des Befundes, hierfür wurde zur Identifikation und Klassifikation der Mikroorganismen der Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight mass spectrometer (MALDI-TOF) aus der microflex™ series der Firma Bruker, Billerica, USA verwendet.

b) Resistenzbestimmung:

Die Resistenztestung bzw. die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration erfolgt durch BD Phoenix™ Panels der Firma Becton, Dickinson and Company (BD), Franklin Lakes, New Jersey, USA. Alternativ werden Resistenzbestimmungen auch über die Agardiffusions-Methode nach Regel der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, www.eucast.org) durchgeführt.

c) Blutkulturen:

Blutkulturen im Speziellen werden mit dem automatischen Blutkultursystem BD BACTEC™ der Firma Becton, Dickinson and Company (BD), Franklin Lakes, New Jersey, USA analysiert.

d) *Clostridium difficile*:

Die Diagnostik von *Clostridium difficile*, respektive dem *C. difficile* Toxin A/B, aus Stuhlproben erfolgt durch den Nachweis des Antigens Glutamat Dehydrogenase (GDH)

mittels ELISA. Hierfür werden der Testkit Wampole C. diff Check bzw. Wampole C. difficile Tox A/B II der Firma Alere Inc., Waltham, MA, USA verwendet.

e) Serologie:

Zu differentialdiagnostischen Zwecken wurden zusätzlich serologische Untersuchungen durchgeführt. Verallgemeinernd werden IgM Antikörper als Ausdruck einer akuten Infektion betrachtet, IgG Antikörper gelten als Zeichen einer abgelaufenen/chronischen Infektion. Aufgrund von Kreuzreaktionen oder Autoantikörpern können serologische Untersuchungen jedoch falsch-positiv ausfallen, deshalb wurden serologische Tests nicht als alleiniges Diagnosemedium verwendet, sondern immer im Kontext des klinischen Bildes respektive im Vergleich mit anderen mikrobiologischen Untersuchungen bewertet.

f) Candida-/Aspergillusserologie:

Von besonderem Interesse war in unserem Kollektiv vor allem der Nachweis von Candida- und Aspergillus-Antigenen. Der serologische Nachweis von Candida-Antigen wurde mit dem Testkit SERION ELISA antigen des Instituts Virion/Serion in Würzburg, Deutschland durchgeführt.

Der Nachweis von Aspergillus-Antigen im Serum erfolgte mit dem PLATELIA™ ASPERGILLUS AG, ein Mikrotiterplatten-Enzymimmunoessay der Firma Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Frankreich.

3.2.1.2 Virologie:

a) Molekulare Diagnostik:

Mit Hilfe der PCR können ca. 40 verschiedene humanpathogene Erreger in Real-Time-Verfahren nachgewiesen werden. Diese Methoden, entwickelt vom Max-von-Pettenkofer-Institut, ermöglichen auch quantitative Bestimmungen aus Untersuchungsmaterialien wie Biopsien und peripheren Leukozyten. Durch Sequenzierung werden außerdem Resistenzprofile z.B. für HI-Viren, Hepatitis-B- Virus oder auch Zytomegalieviren erstellt, durch Sequenzanalysen können weitere Erreger definierten Genogruppen oder Subtypen zugeordnet werden [32].

b) Serologie:

Um das Risiko einer Virusinfektion/Reaktivierung bei immungeschwächten Patienten zu definieren, erfolgt die Bestimmung des Antikörper-Status als wichtiger Parameter. Hierbei werden Antikörper der Klasse IgM, IgG und IgA bestimmt. Der Zeitpunkt der Infektion wird mithilfe der Aviditäts-Testung (= Stärke der multivalennten Bindung zwischen Antigen und Antikörper) genauer bestimmt [33].

3.2.2 Datenerhebung:

Die für die Studie relevanten Parameter wurden retrospektiv für den Beobachtungszeitraum aus Patientenakten und internem Dokumentationssystem erhoben und in einer eigenen intensivmedizinischen Datenbank erstellt. Die erfassten und in der vorliegenden Studie ausgewerteten Parameter finden sich in Anhang 1. Eine Abbildung der Eingabemaske findet sich in Anhang 2. Das Einverständnis der Patienten zur Analyse und Dokumentation ihrer individuellen Daten wurde, soweit möglich, von den Patienten selbst eingeholt. Alternativ wurden die nächsten Angehörigen oder die gesetzlichen Betreuer um Einverständnis gebeten.

3.2.3 Statistik:

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der Programme IWorks 2009 Pages und Numbers für MacOS X und STATA 11 für Windows.

Univariate Tests wurden unter Verwendung des Log-Rank-Test, Chi-Quadrat-Tests und des Wilcoxon-Mann-Whitney Tests durchgeführt. Die Überlebenszeiten wurden zum Ende des Intensivstations-Aufenthaltes und zum Ende einer 100-Tage-Frist censiert. Die logistische Regressionsanalysen und multivariate Cox-Regressions-Analysen wurden zur Berechnung des Einflusses der Variablen auf die Intensivstations-, und Tag 100-Mortalität und zur Analyse der Wahrscheinlichkeit eines Überlebens auf der intensivstation eingesetzt. Ein Unterschied von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Überlebenszeit und die Überlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt, der statistische Test zum Vergleich zweier Überlebenszeitkurven war der Log-Rank-Test.

3.2.4 Klinische Scores:

Zur Quantifizierung der Erkrankungsschwere wurden etablierte notfall- und intensivmedizinische Scores verwendet. Der Simplified Acute Physiology (SAPS-) II Score wurde 1993 von LE GALL et al. vorgeschlagen und ermöglicht, anhand der Parameter elektive versus nicht-elektive Aufnahme, chronische Erkrankungen, Glasgow-Coma-Scale, Alter, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, PaO₂/FiO₂, Urinausscheidung, Serumharnstoff, Leukozytenzahl, Kalium, Natrium, Bikarbonat und Serumbilirubin unabhängig von der primären Diagnose die Prognose des kritisch Kranken abschätzen zu können [34], Anhang 3. Die Glasgow-Coma-Scale (GCS) wurde 1974 von TEASEDALE et al. etabliert. Der Vigilanzgrad wird hierbei aus der jeweils besten Augenbewegung sowie verbaler und motorischer Antwort berechnet [35].

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika bei Aufnahme

Für die vorliegende Arbeit wurden die aktuellen Intensivstations-Aufenthalte von 90 intensivpflichtigen hämato-onkologischen Patienten ausgewertet. Von den 90 Patienten waren 29 (32,2%) weiblich und 61 (67,8%) männlich. Das mittlere (mediane) Alter der Patienten lag bei Aufnahme bei 56 (58) Jahren (Streubreite 21-85 Jahre), die Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation betrug 10 (5) Tage (1-52 Tage) und der SAPS-II Score der Patienten lag bei Aufnahme bei 55 (55) Punkten (18-118). Bei der Aufnahme waren 54,5% der Patienten leukopen, 67,8% waren im Verlauf des Aufenthaltes katecholaminplichtig, 57,8% mussten maschinell beatmet werden (Tabelle 2 a und b).

Alle Patienten litten an einer hämato-onkologischen Grunderkrankung. Als hämato-onkologische Erkrankung lag die akute myeloische Leukämie (AML) mit 25 von 90 Patienten (27,8%) am häufigsten vor. Bei 18 von 90 Patienten fand sich ein hoch malignes non-Hodgkin-Lymphom (NHL, 20,0%), bei 13 Patienten ein Multiples Myelom (MM, 14,4%). Weitere Diagnosen in absteigender Häufigkeit waren: Niedrig malignes Lymphom (n=8; 8,9%), akute lymphatische Leukämie (ALL, n=7; 7,8%), Hodgkin Lymphom (n=6; 6,7%), myelodysplastisches Syndrom (MDS, n=5; 5,5%), chronisch myeloische Leukämie (CML, n=2; 2,2%) und nicht maligne hematologische Erkrankungen (n=2; 2,2%). Abb. 1 gibt die Verteilung der malignen Grunderkrankungen wieder. Zur Vereinfachung wurden die Patienten für weitere Analysen in die Gruppen Leukämien (n=43/90, 47,8%), Lymphome (n=45/90, 45,5%) und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen (n=2/91, 2,2%) unterteilt (Abbildung 1).

Tabelle 2a und b: Patientencharakteristika bei Aufnahme (n=90)

Variable		n	%
Gesamt		90	100%
Geschlecht	Männlich	61	67.8 %
	Weiblich	29	32.2 %
Hämato-onkologische Grunderkrankung	Leukämie	43	47.8%
	Lymphom	45	50.0%
	Andere	2	2.2%
ICU Aufnahmediagnose	Sepsis	25	27.8%
	Respiratorische Insuffizienz	35	38.9%
	Monitoring	20	22.2%
	Andere	10	11.1%
Tod auf ICU	Gesamt	41	45.6%
	Sepsis	20	22.2%
	Respiratorische Insuffizienz	17	18.9%
	Andere	4	4.4%
Tod nach 100 Tagen	Gesamt	52	57.7 %
Katecholamine	Gesamt	61	67.8%
	< 3mg/h	31	34.4%
	> 3mg/h	30	33.3%
Vasopressin	Gesamt	6	6.6%
Maschinelle Beatmung	Gesamt	52	57.8%
Nierenersatzverfahren	Gesamt	19	21.1%
Leukopenie	Total	49	54.4%
	100/ μ l-3.999/ μ l	34	37.8%
	< 100/ μ l	15	16.7%

	Mittelwert (Median)	Streubreite
Alter (Jahre)	56 (58)	21-85
SAPS II Score (Punkte)	55 (55)	18-118
Tagen auf ICU	10 (5)	1-52

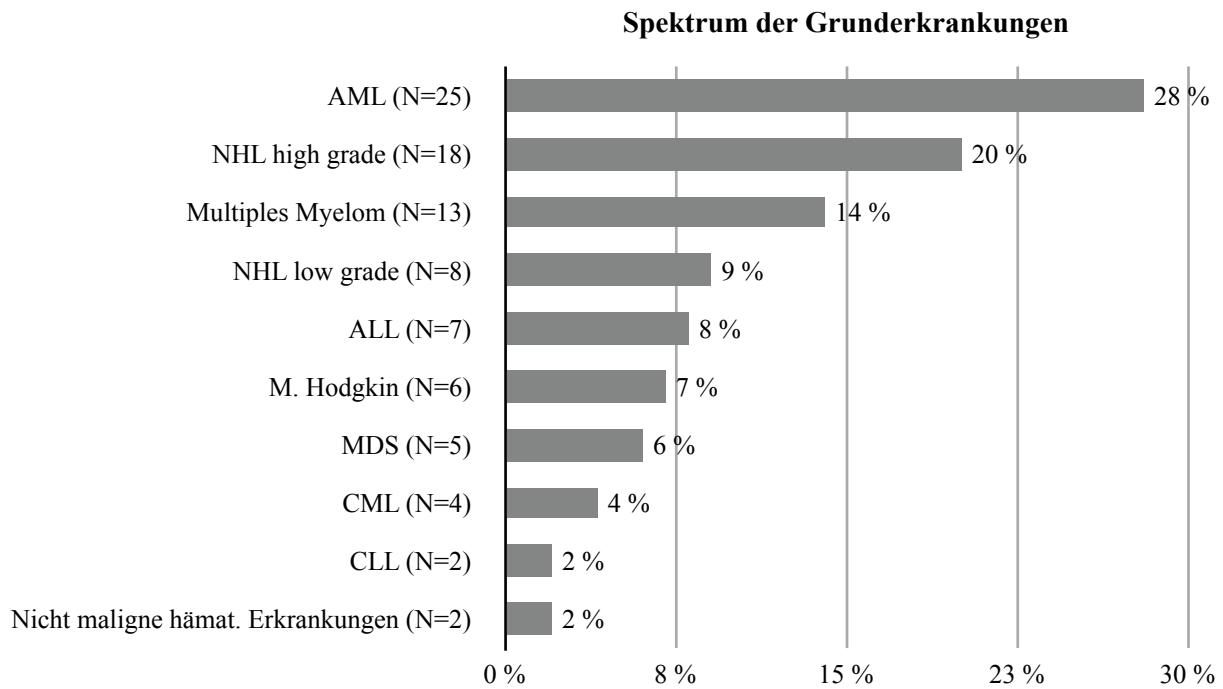


Abb. 1: Häufigkeit der hämato-onkologischen Grunderkrankungen der Patienten (n=90). AML/CML= akute/chronische myeloische Leukämie, NHL= non-Hodgkin-Lymphom, „high-grade“ und „low-grade“= hoch bzw. niedrig maligne, ALL/CLL= akute/chronische lymphatische Leukämie, M. Hodgkin= Morbus Hodgkin, MDS= myelodysplastisches Syndrom

4.2 Mortalität und Todesursachen

Insgesamt verstarben 41 der 90 Patienten (Gesamt mortalität 45,6%) während des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Hierbei stellte die Sepsis mit n=20/41 Fällen die größte Gruppe der Todesursachen (48,8%) dar. Die Lunge fand sich dabei 14 mal als Fokus der Sepsis (70% der Septitiden) und 6 mal fand sich ein anderer oder zusätzlicher Fokus zur Pneumonie oder der Fokus blieb unklar (30% der Septitiden).

Ein Isoliertes pulmonales Versagen ohne septischen Schock fand sich bei 17/41 Patienten (41,5% der Todesfälle), andere Ursachen fanden sich in 4/39 Fällen (9,8%); letztere bestanden aus kardiogenem Schock bei oberer und unterer Einflusstauung bei Tumorbalk (n=1), Multiorganversagen bei CMV-assozierter Rhabdomyolyse (n=1) und bei Leukostase-Syndrom (n=1), gastrointestinale Blutung bei Darmperforation durch ein Lymphom (n=1), Abb. 2.

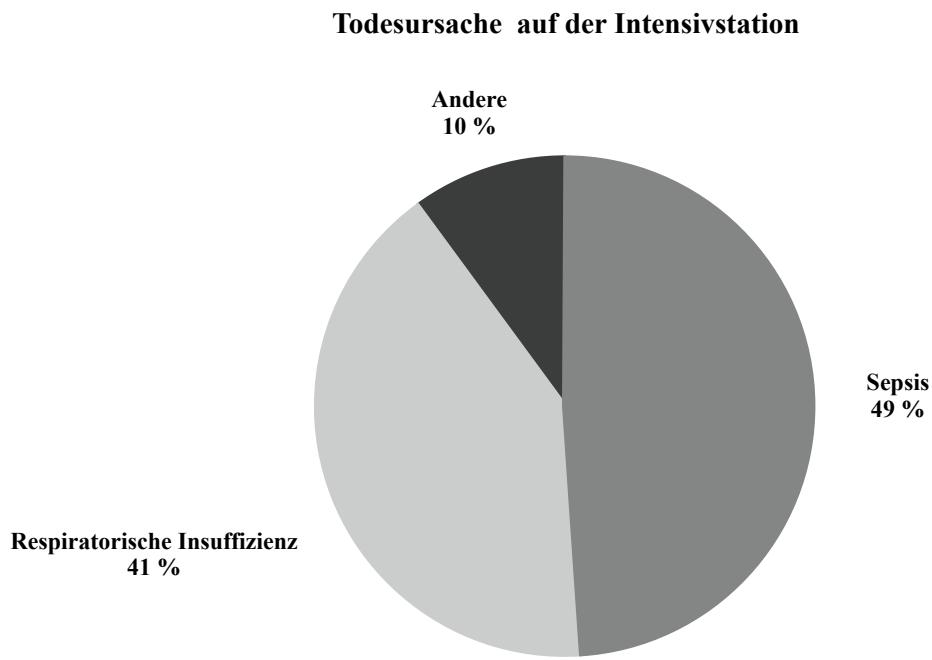


Abb. 2: Todesursache der auf ICU verstorbenen Patienten (n=41); Andere (n=4/41): kardiogener Schock bei Einflusstauung durch Tumorbalk (n=1), Multiorganversagen bei CMV-assozierter Rhabdomyolyse (n=1) und bei Leukostase-Syndrom (n=1), gastrointestinale Blutung bei Darmperforation durch ein Lymphom (n=1)

4.3 Signifikante Einflussfaktoren in Bezug auf die Mortalität

4.3.1 Einfluss der Aufnahmediagnose auf die Mortalität

Als Aufnahmegrund auf die Intensivstation lag bei n=35/90 Patienten (38,9%) eine akute respiratorische Insuffizienz vor (Gruppe: „respiratorische Insuffizienz“); Sepsis war bei Aufnahme von n= 25/90 der Patienten (27,8%) dokumentiert („Sepsisgruppe“); n= 20/90 Patienten (22,2%) wurden auf der Intensivstation überwacht, 10 mal nach Operation, 3 mal mit Myokardinfarkt, 2 mal während und nach bronchioalveolärer Lavage, und je 1 mal mit Vorhofflimmern, Synkope, Z.n. Reanimation, Hyperkaliämie und Perikarderguss („Überwachungsgruppe“). Andere Gründe waren bei n= 10/90 (11,1%) Patienten dokumentiert, darunter 4 mal unklare Vigilanzminderung ohne Sepsis, 3 mal gastrointestinale Blutung und je 1 mal kardiogener Schock, akutes Nierenversagen bei Rhabdomyolyse und anaphylaktoide Reaktion nach Stammzellgabe (Gruppe: „Andere“).

In der multivariaten Regressionsanalyse hatten Patienten aus der Gruppe „respiratorische Insuffizienz“ eine signifikant höhere Intensivstation-Mortalität (OR 13.72, p 0.025; 95% CI 1.39-136.15) und Tag 100 Mortalität (HR 2.50, p 0.048; 95% CI 1.01-6.23). Ebenso hatten Patienten aus der heterogenen Gruppe „Andere“ ein erhöhtes Risiko, auf der Intensivstation zu versterben (ICU Mortalität: OR 22.39, p 0.019, 95% CI 1.65-303.36), jeweils verglichen mit Patienten aus der „Überwachungsgruppe“.

Aufnahme mit Sepsis war ein beinahe signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Intensivstations-, und Tag 100 Mortalität, mit annähernd parallelen Kaplan-Meier-Kurven für die „Sepsisgruppe“ und die Gruppe „respiratorische Insuffizienz“ (Abb.3 und Tabelle 3 a-c).

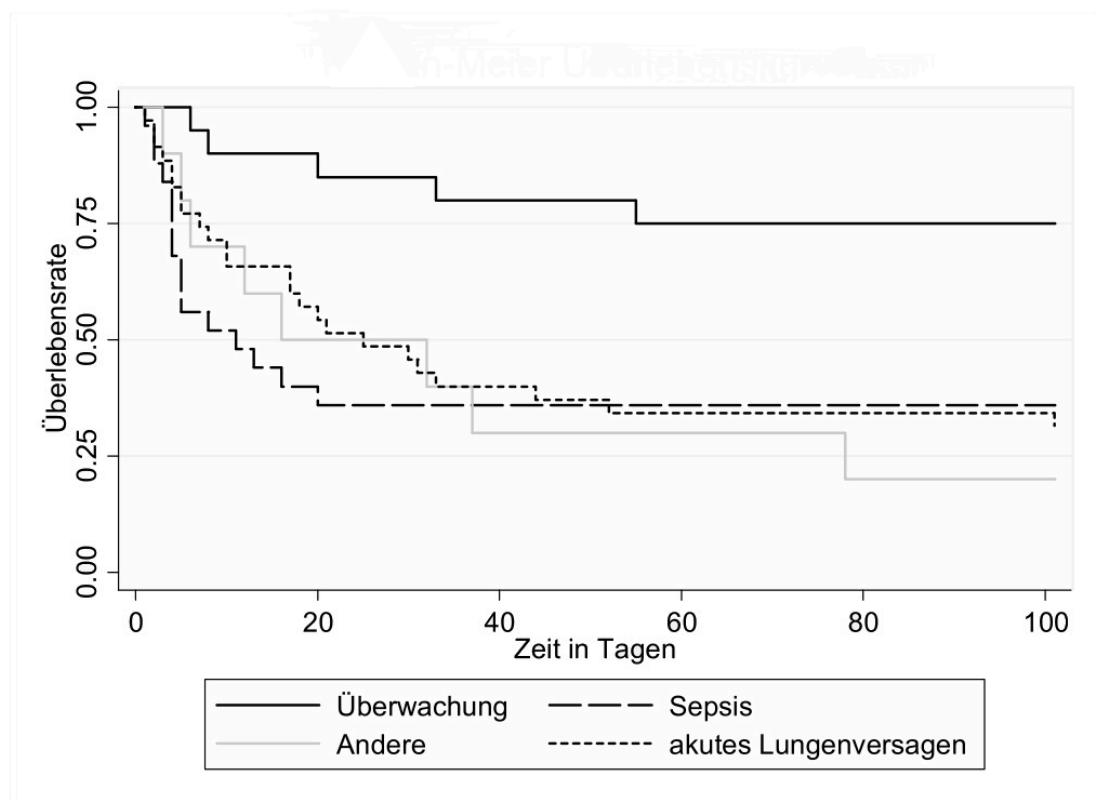


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, Mortalität der n= 90 Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose auf ICU. Akute respiratorische Insuffizienz: n= 35/90; Sepsis: n=25/90; Post-interventionelles Monitoring: 20/90 (10mal nach Operation, 2mal nach bronchioalveolärer Lavage, 3mal mit Myokardinfarkt und je 1mal mit Vorhofflimmern, Synkope, Z.n. Reanimation, Hyperkaliämie und Perikarderguss); Andere Dagnosen: n= 10/90 (darunter 4mal unklare Vigilanzminderung ohne Sepsis, 3mal gastrointestinale Blutung und je 1mal kardiogener Schock, akutes Nierenversagen bei Rhabdomyolyse und anaphylaktoid Reaktion nach Stammzellgabe)

Tabelle 3 a-c: Analyse der Variablen bezüglich ihres Einflusses auf die Intensivstation- und Tag 100 Mortalität

ICU Mortalität	Univariater Chi-Quadrat Test	Multivariate logistische Regressions		
		P-Wert	Odds Ratio	CI (95%)
ICU Aufnahmediagnose				
Sepsis		9.12	0.85-99.70	0.068
Respirator.Insuffizienz	0.001	13.72	1.39-136.15	0.025
Andere		22.39	1.65-303.36	0.019
Überwachung		Ref.		
Geschlecht				
Männlich	0.288	--		
Weiblich		--		
Alter				
Über 50	0.501	--		
Unter 50		--		
Leukopenie				
(< 0.1 G/l)	0.511	--		
(> 0.1 G/l)		--		
Keine Leukopenie		--		
Katecholamine				
(> 3 mg/h)	0.000	7.37	1.83-29.76	0.005
(< 3 mg/h)		Ref.		
Nierenersatzverfahren				
Haemofiltration/				
Haemodialyse	0.070	--		
Kein		--		
Nierenersatzverfahren		--		
SAPS II Score				
< 55	0.000	--		
≥ 55		--		
SAPS II Score	--	1.05	1.00-1.10	0.038
Maschinelle Beatmung				
Ja	0.000	0.78	0.18-3.26	0.729
Nein		Ref.		
Hämato-onkologische				
Grunderkrankung				
Leukämie	0.624	--		
Lymphom		--		
Andere		--		

Die zweite Spalte zeigt die p-Werte des jeweiligen univariaten Chi-Quadrat-Tests. Eine multivariate Analyse wurde mit den signifikanten Variablen der univariaten Analyse durchgeführt.

Tag 100 Mortalität	Univariate Log-rank Test	Multivariate Cox regression		
		P-Value	Hazard Ratio	CI (95%)
ICU Aufnahmediagnose				
Sepsis		1.91	0.65-5.59	0.238
Respir. Insuffizienz	0.0102	2.50	1.01-6.23	0.048
Andere		2,58	0.82-8.13	0.106
Überwachung		Ref.		
Geschlecht				
Männlich	0.4027	--	--	
Weiblich		--	--	
Alter				
Über 50	0.9137	--	--	
Unter 50		--	--	
Leukopenie				
(< 0.1 G/l)	0.7504	--	--	
(> 0.1 G/l)		--	--	
Keine Leukopenie		--	--	
Katecholamine				
(> 3 mg/h)	0.0000	2.96	1.61-5.42	0.000
(< 3 mg/h)		Ref.		
Nierenersatzverfahren				
Haemofiltration/				
Haemodialyse	0.0174	1.93	1.08-3.46	0.026
Kein				
Nierenersatzverfahren		Ref.		
SAPS II Score				
Über 54	0.0027	--	--	
Unter 54		--	--	
SAPS II Score	--	1.02	1.00-1.04	0.027
Maschinelle Beatmung				
Ja	0.0059	0.91	0.45-1.87	0.811
Nein		Ref.		
Hämato-onkologische				
Grunderkrankung				
Leukämie	0.3495	--	--	
Lymphom		--	--	
Andere		--	--	

Die zweite Spalte zeigt die p-Werte des jeweiligen univariaten Chi-Quadrat-Tests. Eine multivariate Analyse wurde mit den signifikanten Variablen der univariaten Analyse durchgeführt

Tabelle 3 c:

ICU Mortalität	Univariater		CI (95%)	P – Wert
	Wilcoxon-Mann-Whitney Test	Odds Ratio logistische Regression		
Tagen auf ICU	0.027	1.05	1.01-1.09	0.022

4.3.2 Einfluss der Liegedauer auf die Mortalität

Die mediane Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation betrug 5,0 Tage, im Mittel 10 Tage (1-52 Tage, Standardabweichung: 1,026) (Abb. 4). Patienten, die 100 Tage nach Intensivstations-Aufnahme noch lebten, hatten eine mediane (mittlere) Liegedauer von 3 (8,4) Tagen auf der Intensivstation, Patienten, die nach 100 Tagen nicht mehr lebten, eine mediane Liegedauer von 5 (11,2) Tagen. In der logistischen Regressionsanalyse war die Liegedauer ein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Mortalität (OR 1.05; 95%CI 1.01-1.09, p 0.022). Das Risiko, auf der Intensivstation zu versterben, stieg pro Liegetag um 5% (OR 1,04 für jeden weiteren Liegetag; Tabelle 3 a-c). Die Mehrzahl der Sterbefälle ereignete sich innerhalb von 20 Tagen nach Intensivstations-Aufnahme. Jenseits von 60 Tagen fanden sich nur mehr wenige Sterbefälle.

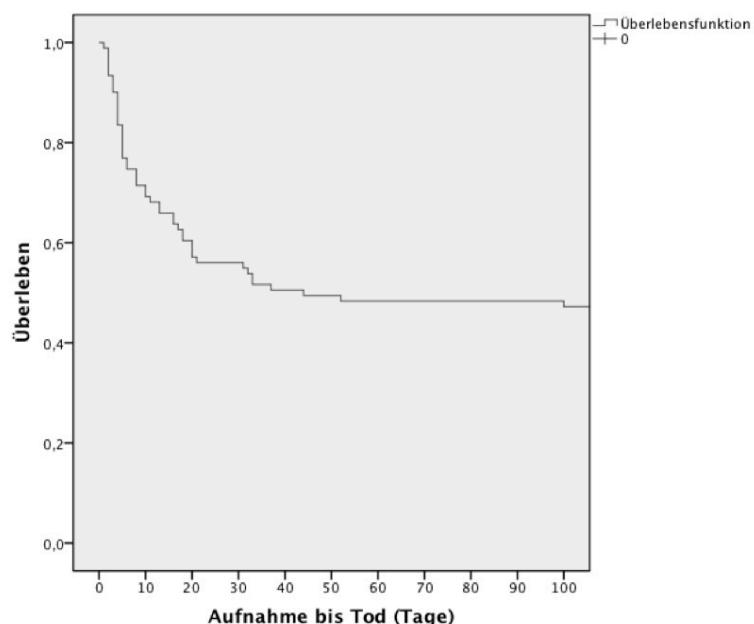


Abb. 4: Einfluss der Liegedauer auf die Mortalität

4.3.3 Einfluss des Katecholaminbedarfs auf die Mortalität

N=61/90 Patienten (67,8%) waren während des Intensivstations-Aufenthaltes katecholaminpflichtig. N=31/90 Patienten (34,4%) benötigten bis zu 3mg/h Katecholamine, n=30/90 Patienten (33,3%) benötigten >3mg/h Katecholamine, wobei Suprarenin und Noradrenalin jeweils in mg/h in dieser Berechnung addiert wurden. Auf der Intensivstation verstarben 7/29 (24,1%) katecholaminfreie Patienten, 10/31 (32,3%) Patienten mit Katecholaminen bis 3mg/h und 24/30 (80%) Patienten mit Katecholaminen >3mg/h. Die korrespondierenden Zahlen für die 100-Tage Mortalität lagen bei n=10 katecholaminfreien Patienten (34,5%), 16 (51,6%) von den Patienten mit bis zu 3 mg/h und 26 Patienten (86,6%) mit > 3mg/h Katecholaminen. Die multivariate Regressionsanalyse ergab für Patienten mit Katecholaminen >3mg/h eine signifikant erhöhte 100-Tage Mortalität im Vergleich zu Patienten mit Katecholaminen < 3mg/h oder ohne Katecholamine (p=0,01), eine signifikant erhöhte Intensivstations- und Tag 100 Mortalität (ICU: OR 7.37, 95% CI 1.83-29.76, p 0.005; Tag 100: HR 2.96, 95%CI 1.61-5.42, p 0.000). (Abb. 5).

Zusätzlich Vasopressin erhielten N=6/90 (6,7%) der Patienten mit Katecholaminbedarf. Von diesen Patienten verstarben n=6/6 (100%) innerhalb von 5 Tagen (Mittelwert 3,5 Tage) auf der Intensivstation (Abb. 4 und Tabelle 3 a-c).

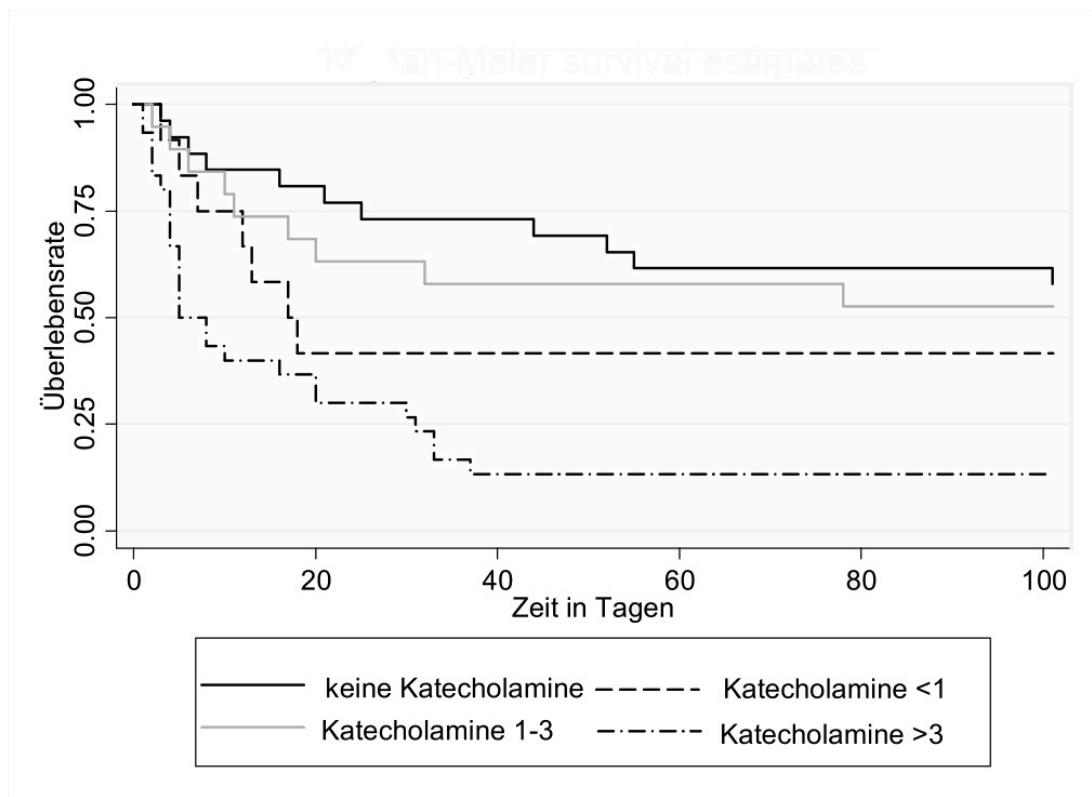


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, Mortalität in Abhängigkeit von dem Katecholaminbedarf bei n= 90 Patienten. Katecho= Katecholamine. Die Ziffern bezeichnen den kumulativen maximalen Katecholaminbedarf der Patientengruppe in mg/h. Im Log-rank-Test sind die vier Kurven mit einem p-Wert von 0,00 signifikant unterschiedlich.

4.3.4 Einfluss der Nierenersatzverfahren auf die Mortalität

Während des Intensivstations-Aufenthaltes bedurften n=19/90 Patienten (21,1%) Hämofiltration oder Hämodialyse als Nierenersatzverfahren bei Nierenversagen. Die Mortalität auf der Intensivstation und bis Tag 100 lag bei Patienten mit Nierenersatzverfahren bei n=12/19 (63,2%) und n=16/19 (84,2%). Bei den Patienten ohne Nierenersatzverfahren lag die Mortalität zu den beiden Zeitpunkten bei n=29/71 (40,8%) und n=36/71 (50,7%). In der logistischen Regressionanalyse war der Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne Nierenersatzverfahren nur für die 100-Tage-Mortalität statistisch signifikant (HR 1.93, 95% CI 1.08-3.46, p 0.026) (Abb. 5 und Tabelle 3 a-c).

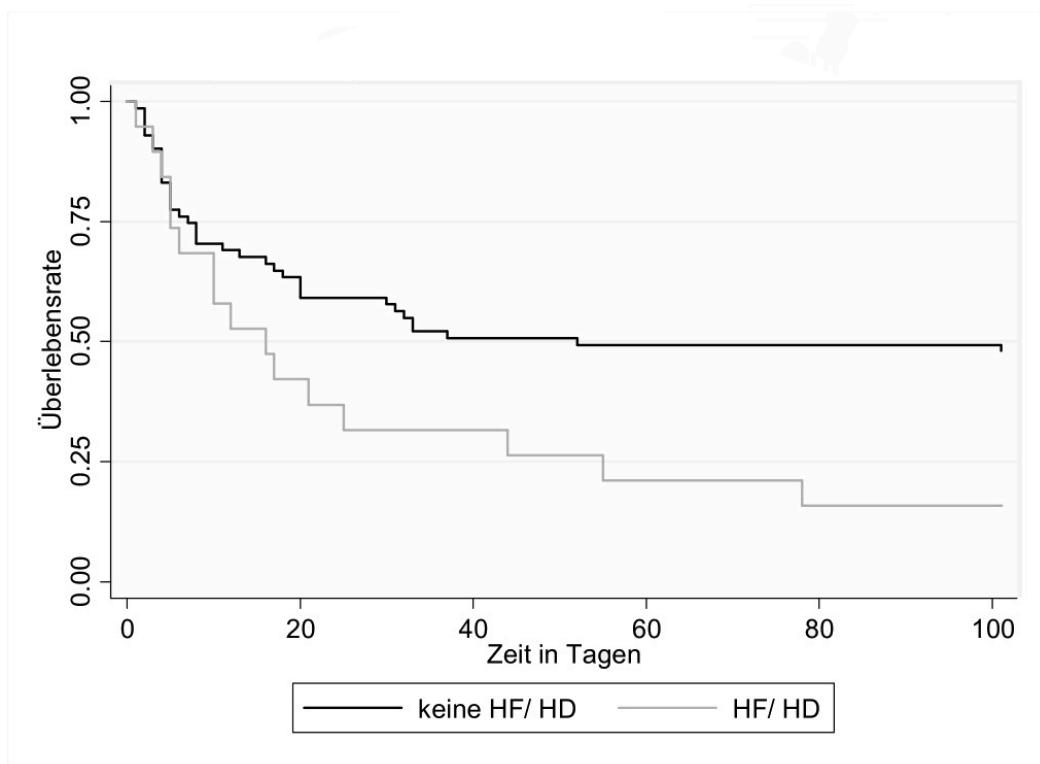


Abb. 5: Mortalität in Abhängigkeit von Nierenersatzverfahren bei n=90 Patienten; HF=1: Hämofilter oder Hämodialyse eingesetzt (0= nicht eingesetzt). Im Log-Rank Test sind die beiden Kurven mit $p=0,145$ signifikant unterschiedlich

4.3.5 Einfluss des SAPS-II Scores auf die Mortalität

Der mediane SAPS-II Score der Patienten lag bei Aufnahme bei 55 Punkten (18-118). Bei Patienten, die die Intensivstation lebend verließen, lag der mediane SAPS-II Score bei 47, bei den Patienten, die auf der Intensivstation verstarben, bei 61.

Bei Patienten, die nach 100 Tagen noch lebten, lag der mediane SAPS-II Score bei 45 versus 58 bei Patienten, die nach 100 Tagen nicht mehr lebten. Ein SAPS-II Score über dem Median war in der univariaten Analyse im Vergleich zu einem SAPS-II Score <55 mit einer signifikant schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (Intensivstations-Mortalität: $p=0.000$, Tag 100 Mortalität: $p=0.0027$). Die multivariate Regressionsanalyse erbrachte in Bezug auf die Mortalität einen statistisch signifikanten Einfluss des SAPS-II Scores (Intensivstation-Mortalität OR 1.05, 95%CI 1.00-1.10, $p=0.038$, Tag 100 Mortalität HR 1.02, 95%CI 1.00-1.04, $p=0.027$).

Die Wahrscheinlichkeit, die Intensivstation lebend zu verlassen, wurde durch einen höheren SAPS-II Score signifikant verschlechtert ($p=1,18$, OR 1,05 für jeden weiteren Score-Punkt).

Am vorliegenden Patientengut zeigten der SAPS-Score und die Mortalität eine annähernd lineare Beziehung. (Abb. 6 und Tabelle 3 a-c).

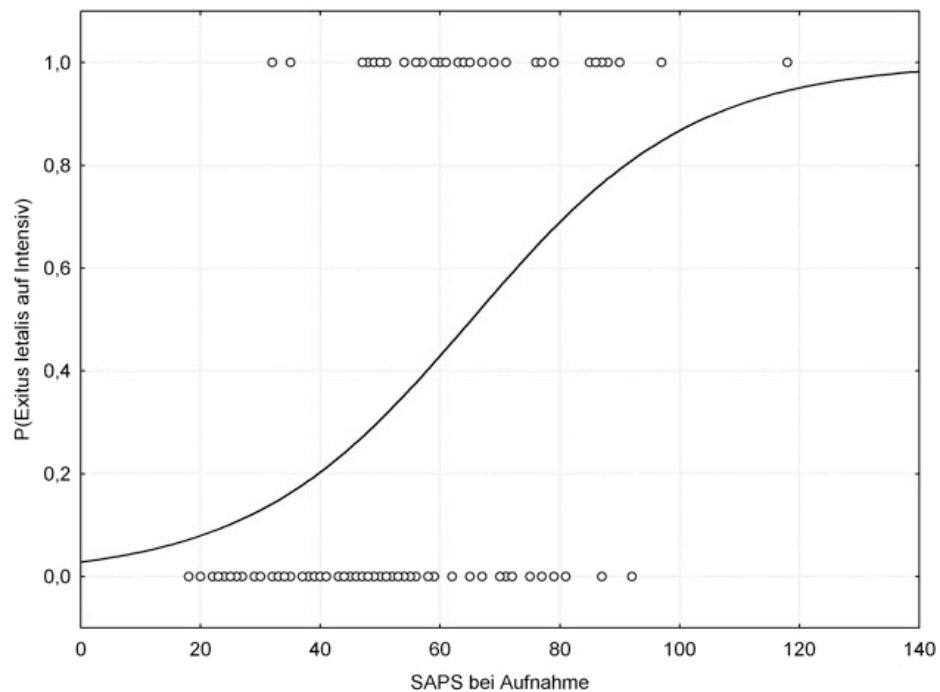


Abb. 6: Mortalität in Prozent in Abhängigkeit SAPS II-Score bei Intensivstations-Aufnahme: lineare Beziehung

4.4 Nicht signifikante Einflussfaktoren in Bezug auf die Mortalität

4.4.1 Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Mortalität

Das mittlere Alter der Patienten lag bei Aufnahme bei 56 Jahren (21-85 Jahre). Die Regressionanalyse erbrachte keinen signifikanten Einfluss des Alters der Patienten auf die 100-Tage-Mortalität ($p= 0,9$) und die Intensivstations-Mortalität ($p=0,5$).

Von den 29 weiblichen (32,2%) und 61 männlichen (67,8%) Patienten verstarben anteilig ähnlich viele Patienten auf der Intensivstation $n=11/29$ (37,9%) weibliche und $n=30/61$ (49,2%) männliche Patienten, nach 100 Tagen lagen diese Zahlen bei $n=15/29$ (51,7%) und $n=37/61$ (60,6%). Die Unterschiede lagen damit nicht im signifikanten Bereich (Tabelle 3 a-c).

4.4.2 Einfluss der Leukozytenzahl auf die Mortalität

Bei n= 49/90 (54,4%) Patienten lag bei Aufnahme eine Leukopenie vor, definiert als Leukozytenzahl <4000/ μ l. Eine Leukozytenzahl zwischen 100 und 3999/ μ l hatten N=34/90 der leukopene Patienten (37,8%). Bei 15/90 (16,7%) Patienten lagen die Leukozyten <100/ μ l. Von den Patienten mit normwertiger Leukozytenzahl starben auf der Intensivstation 16/41 (39,0%), bei den Patienten mit Leukopenie >100 μ l 17/34 (50%) und bei Leukozyten <100/ μ l 8/15 (53,3%). Insgesamt verstarben 25/49 (51,0%) Patienten mit Leukopenie jeden Ausmaßes auf der Intensivstation. Die Tag 100-Mortalität für die Gruppe ohne Leukopenie lag bei 22/41 (53,6%) und mit Leukopenie 30/49 (61,2%). Für die Intensivstations- Mortalität und die 100-Tage-Mortalität war eine Leukopenie jeden Ausmaßes im Vergleich zu normaler Leukozytenzahl kein signifikanter Risikofaktor (Tabelle 3 a-c).

4.4.3 Einfluss der maschinellen Beatmung auf die Mortalität

Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation wurden n=52/90 Patienten (57,8%) maschinell beatmet. Die Intensivstations-Mortalität lag bei den beatmeten Patienten bei n=32/52 (61,6%), die Tag 100 Mortalität bei n=37/52 (71,2%). Bei den nicht beatmeten Patienten lag diese Zahlen bei n=9/38 (23,7%) und 15/38 (39,5%).

In der multivariaten Regressionsanalyse ergab sich weder für die Intensivstations-Mortalität (OR 0.78 95; CI 0.18-3.26; p=0.729) noch für die 100-Tage-Mortalität (0.91; 0.45-1.87; 0.811) ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Mortalität. In der univariaten Analyse zeigte sich jedoch für beide Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Einfluss (p=0,000 und 0,0059) (Tabelle 3 a-c).

4.4.4 Einfluss der hämato-onkologischen Grunderkrankung auf die Mortalität

Zur Berechnung des Einflusses der Grunderkrankung auf die Mortalität wurde, wie unter 4.1. erwähnt, in die Gruppen Leukämien (n=43/90, 47,8%), Lymphome (n=45/90, 45,5%) und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen (n=2/91, 2,2%) eingeteilt.

Die nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen wurden jedoch wegen der geringen Fallzahl aus der Analyse ausgeschlossen. Von den Leukämie-Patienten verstarben auf der Intensivstation n= 19/43 (44,2%), von den Lymphom-Patienten n= 20/45 (44,4%).

Im 100-Tage Zeitraum verstarben 25/43 Leukämien und 26/45 Lymphomen (58,1% und 57,8%). Die hämato-onkologische Grunderkrankung war ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität (Tabelle 3 a-c).

4.5 Mikrobiologische und virologische Diagnostik

4.5.1 Anzahl der positiven Untersuchungsergebnisse je nach untersuchtem Medium

Bei 72/90 (80%) der Intensiv-Patienten wurden zur infektiologischen Diagnostik und Erregersurveillance mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Der Mittelwert lag bei 10,94 Untersuchungen (0-55) pro Patient während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, dabei waren im Mittel 7,72 (17,2%, 0-45) Untersuchungen negativ. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 745 mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt, davon 536 (71,9%) mit negativem Ergebnis. Bei den 72/90 (80%) untersuchten Patienten konnten 31 verschiedene Pilz- und Bakterienspezies und 7 verschiedene Arten von Viren nachgewiesen werden, im Mittel hatte jeder Patient 1,63 (0-8) verschiedene Pilz- und Bakterienspezies und 1,61 (0-4) verschiedene Arten von Viren. Den höchsten Prozentsatz stellten Viren (40% der nachgewiesenen Erreger), gefolgt von Bakterien (34%) und Pilzen (26%) dar. Die Art der untersuchten Medien und den jeweilige Anteil der positiven Untersuchungen zeigt Abb. 7. In der Auswertung wurden Untersuchungen von Stuhl und Hautabstrichen nicht berücksichtigt.

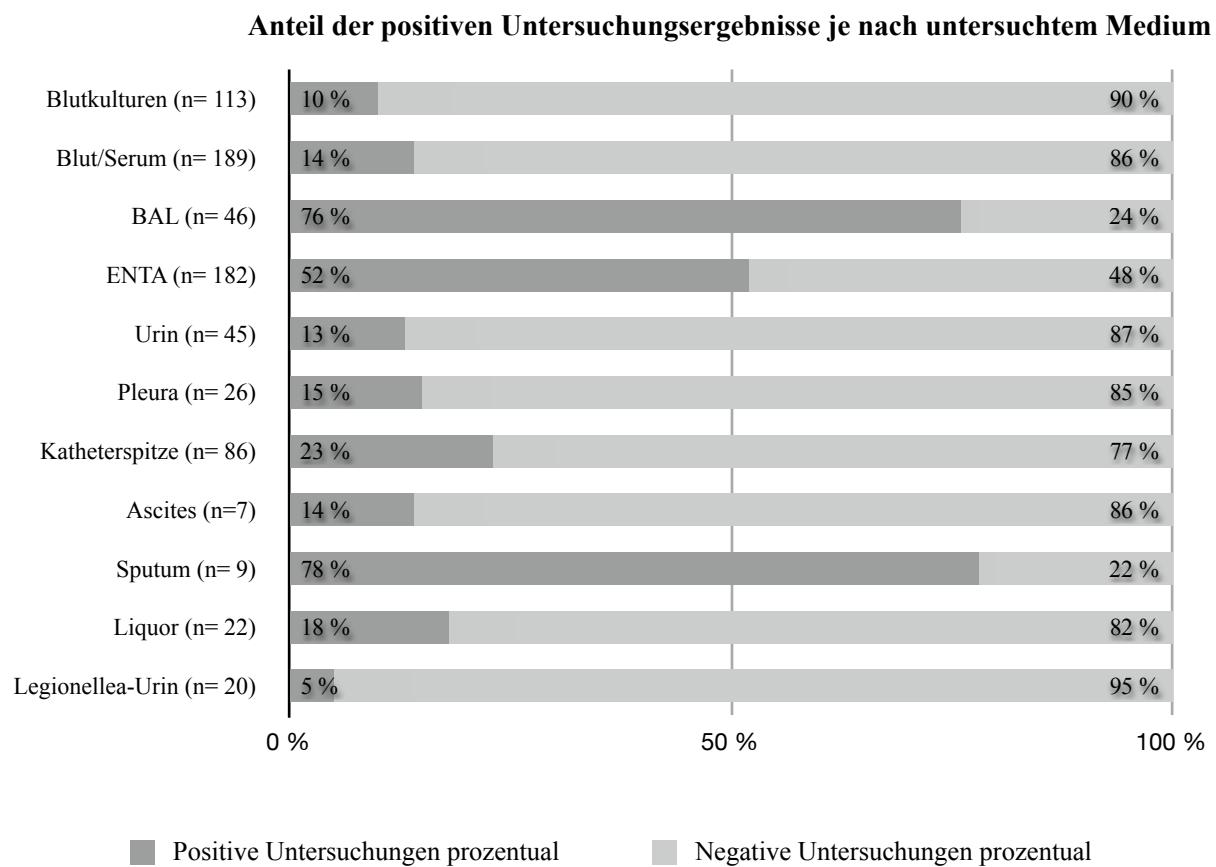


Abb. 7: Art der untersuchten Medien und der jeweilige Anteil der positiven Untersuchungen in Prozent

4.5.2 Erregerspektrum Bakterien

Unter den Bakterien stellten die gram-positiven Erreger 55% und die gram-negativen 45% der nachgewiesenen Bakterien. Mit 23,1% dominierten die koagulase-negativen Staphylokokken (Abb. 8).

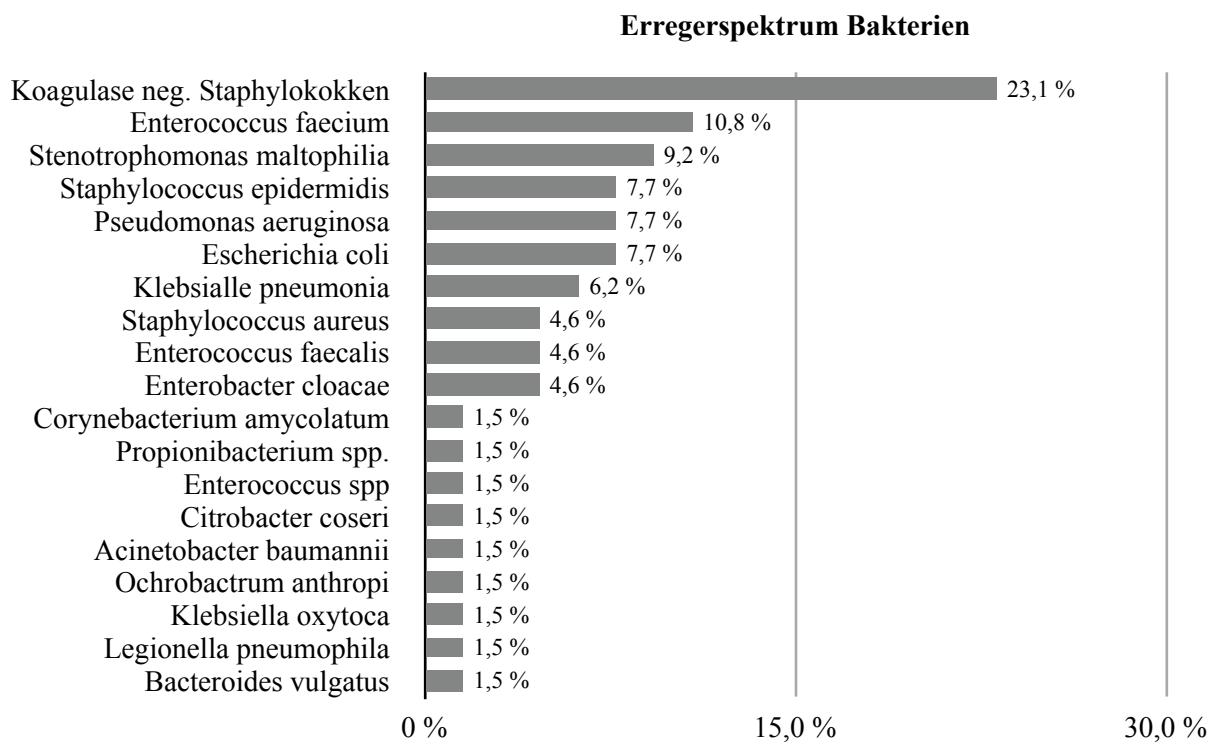


Abb.8: Anteil der jeweiligen nachgewiesene Bakterien an der Gesamtmenge der positiven Bakteriennachweise

4.5.3 Erregerspektrum Pilze

Bei den nachgewiesenen Pilzen stellten *Candida species* mit 68% den Großteil dar. Aspergillen hatten einen Anteil von 30% und *Pneumocystis jiroveci* wurde bei einem Patienten nachgewiesen. Unter den *Candida species* fand sich zumeist *Candida albicans* (Abb. 9). Bei den *Aspergillus species* fand sich bei 9 Patienten (47% der *Aspergillus*-patienten) *A. fumigatus*, bei je einem Patient (7%) *A. flavus* und *A. spp.* im Sinne einer unterbliebenen mikrobiologischen Differenzierung. Bei 8 Patienten (40%) gelang der *Aspergillus*-nachweis serologisch.

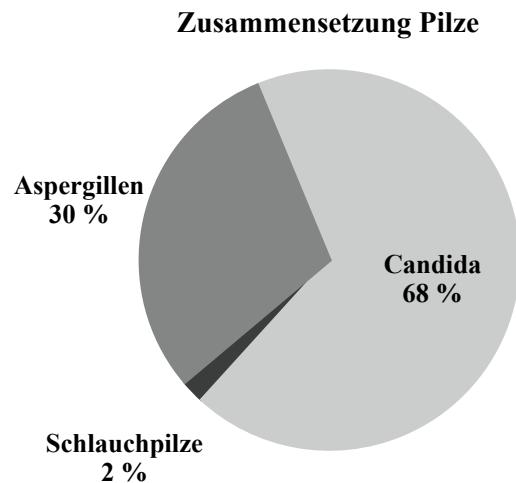


Abb.9a: Verteilung der nachgewiesenen Pilze. In einem Fall (2% des Spektrums der Pilze) wurde der Schlauchpilz *Pneumocystis jiroveci* diagnostiziert.

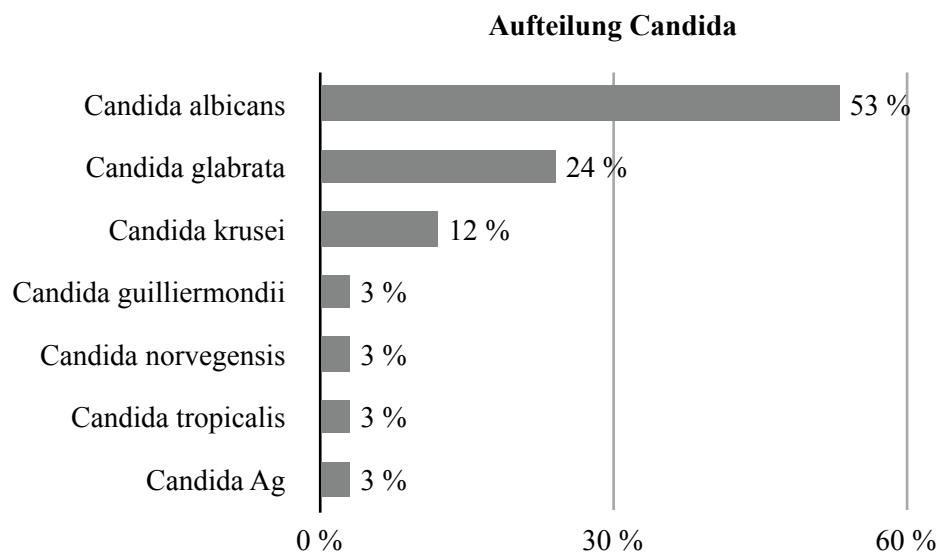


Abb.9 b: Anteil der verschiedenen Candida species an der Gesamtmenge der positiven Candidanachweise. Candida Ag: Bei einem Patienten (3% der Candidanachweise) wurde Candida mit Hilfe des Antigennachweises diagnostiziert.

4.5.4 Erregerspektrum Viren

Bei den nachgewiesenen Viren stellte die Familie der Herpesviridae mit 93% den größten Anteil dar. Abb. 10 zeigt die prozentuale Verteilung der nachgewiesenen Viren.

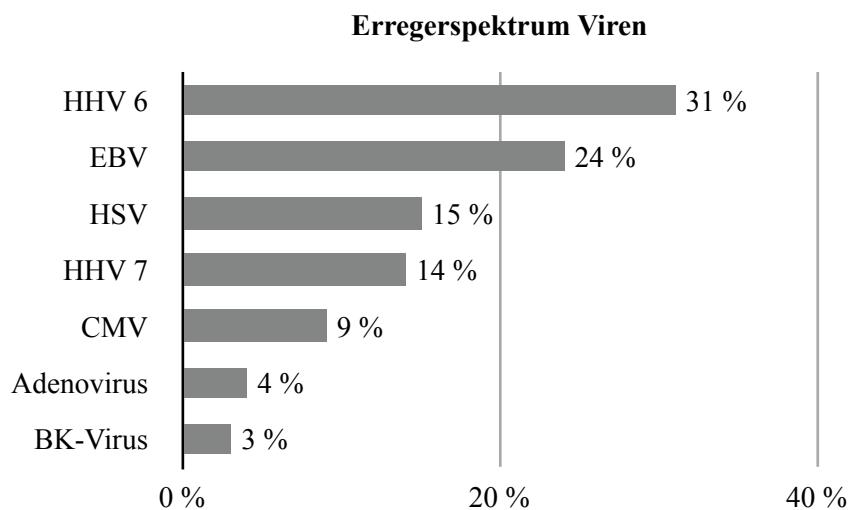


Abb.10: Anteil der jeweiligen nachgewiesene Virusarten an der Gesamtmenge der positiven Virusnachweise. HHV6/7 = Humanes Herpesvirus 6/7, EBV = Epstein-Barr-Virus, HSV = Herpes Simplex Virus, CMV = Cytomegalievirus.

4.5.5 Multiresistente Erreger im untersuchten Kollektiv

Insgesamt konnte nur 9 mal ein multiresistenter Erreger nachgewiesen werden. Tabelle 5 zeigt die in der untersuchten Kohorte nachgewiesenen multiresistenten Erreger und den Ort des Nachweises.

Tabelle 5: Multiresistente Erreger im untersuchten Kollektiv

Erreger	Lokalisation	Resistenz(en) gegen
Escherichia coli	ENTA	AP +/- BLI, TMP/SMZ, FC II and IV
S. maltophilia	ENTA	AP +/- BLI, BLA +/-BLI, Cef II, Ceftazidim, Cefepim, CP, AG, FC II
S. maltophilia	ENTA	AP +/- BLI, BLA +/-BLI, Cef II and III, CP, AG, FC II
S. maltophilia	ENTA	AP +/- BLI, BLA +/-BLI, Cef II and III, CP, AG, FC II,
S. maltophilia	ENTA	AP +/- BLI, BLA +/-BLI, Cef II and III, Ceftazidim, CP,
P. aeruginosa	Wundabstrich	AP +/- BLI, BLA +/-BLI, Cef II and III, cefepime, ceftazidime, CP, AG, TMP/SMZ, FC II and IV
P. aeruginosa	BDK	AP +/- BLI, BLA +/-BLI, Cef II and III, cefepime, ceftazidime, CP, AG, FC II, TMP/SMZ
A. baumannii	ENTA	AP +/- BLI, BLA +/-BLI, Cef II and III, cefepime, ceftazidime, CP, AG, FC II and IV, TMP/SMZ
K. pneumoniae	Blutkultur	AP +/- BLI, BLA +/-BLI, TMP/SMZ

Legende Tab. 5:

S. = Stenotrophomonas; P. = Pseudomonas; A.= Acinetobacter; K. = Klebsiella;
 ENTA = Endotracheale Absaugung; BDK = Blasendauerkatheter;
 AP = Aminopenicillin Antibiotika (Amoxicillin und Ampicillin); BLA = Beta-Lactam Antibiotikum (Piperacillin); +/- BLI= Mit/ohne Beta-Laktamase-Inhibitor (Clavulansäure, Tazobactam, Sulbactam); AG= Aminoglykosidantibiotika (Amicacin, Netilefrin, Tobramycin, Gentamycin); FC II= Ciprofloxacin, FC III= Moxifloxacin; Cef II= Cefuroxime, Cefuroximaxetil; Cef III= Cefotaxim, Ceftriaxone,
 CP= Carbapeneme; TMP/SMZ= Trimethoprim/Sulfamethoxazole

4.5.6 Vergleich der Erregernachweise in den einzelnen Medien

Die nachgewiesenen Erregerspektren spiegeln die häufigsten Erreger wieder, die in den unterschiedlichen Kultur- und Nachweismedien nachgewiesen wurden. Im Urin fanden sich zu je 20% E. faecium, K. pneumoniae, C. tropicalis, BK-Virus und CMV. In der Pleura fanden sich zu 50% HHV6 und zu je 50% HSV und EBV. In den Untersuchungen von EDTA-Blut und Serum fanden sich in 44% der positiven Nachweise Aspergillus-Ag., in 32% EBV, in 14% HHV6, in 5% Adenovirus und in 5% Candida-Ag. Die Abbildungen 11 a-h vergleichen die Erregerspektren von Blutkulturen und Katheterspitzen sowie von Sputum, Blut/Serum, ENTA, BAL, Urin und positiven Pleurapunkttaten.

Im Vergleich von Katheterspitzen und Blutkulturen in Bezug auf die isolierten Erreger fanden sich auf Katheterspitzen zu 50% koagulase-negative Staphylokokken, darunter konnten 8% Staph. epidermidis isoliert werden, bei den Blutkulturen waren 37% der Isolate Staph.

epidermidis. Ferner waren auf den Katheterspitzen *Candida non-albicans* und in den Blutkulturen gram-negative Keime die zweithäufigsten Isolate.

Ein Vergleich der Isolate der Atemwege zeigte in BAL und ENTA eine vergleichbare Häufigkeit von gram-positiven bakteriellen Isolaten. Die Häufigkeit gram-negativer Isolate und *Candida*-Isolate nahm mit der Eindringtiefe in die Lunge ab, Virus-positiver Isolate zu. *Aspergillus* wurde häufiger in der ENTA als in der BAL gefunden.

Abbildungen 11 a-h: Erregerspektren in Abhängigkeit von dem untersuchten Medium in Prozent der positiven Nachweise

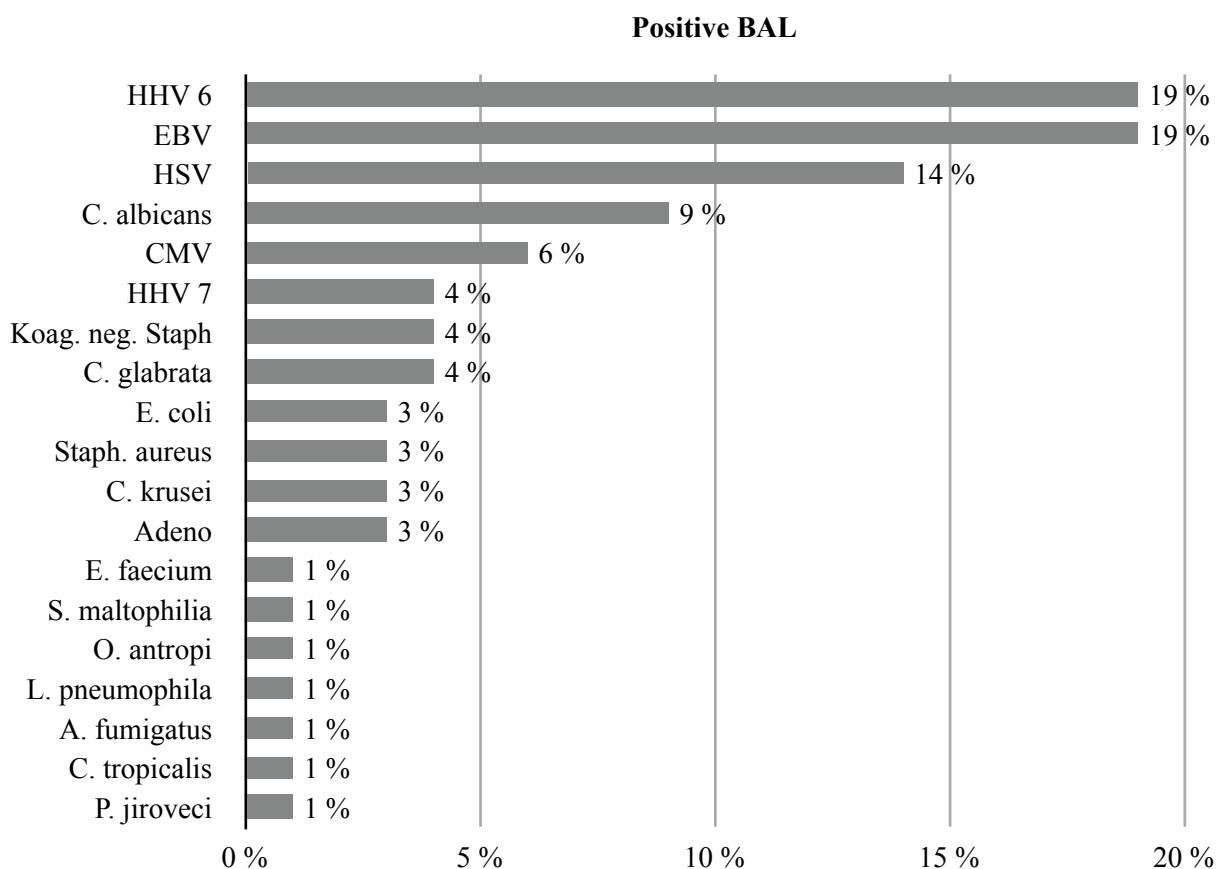


Abb. 11a: Prozentualer Anteil Erreger in positiver BAL

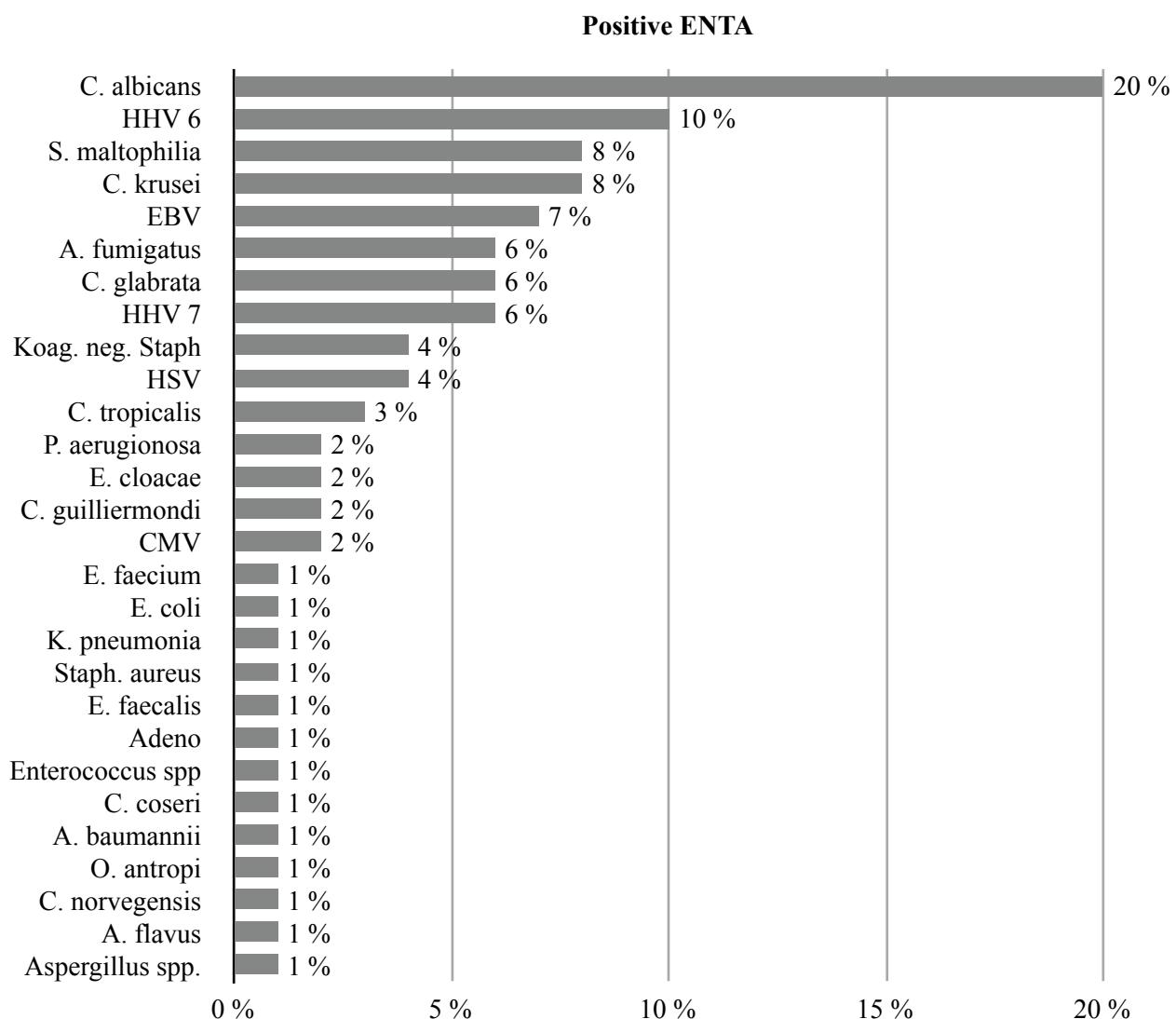
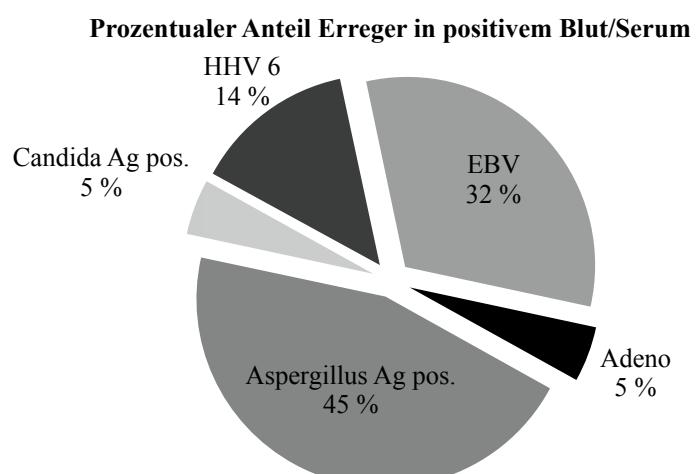
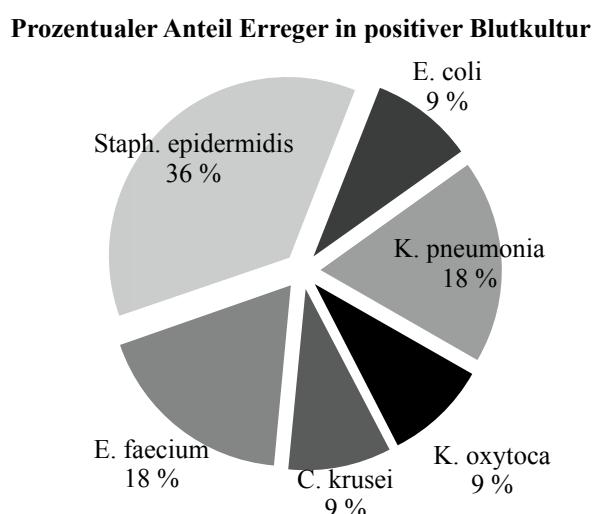


Abb 11b: Prozentualer Anteil Erreger in positiver ENTA



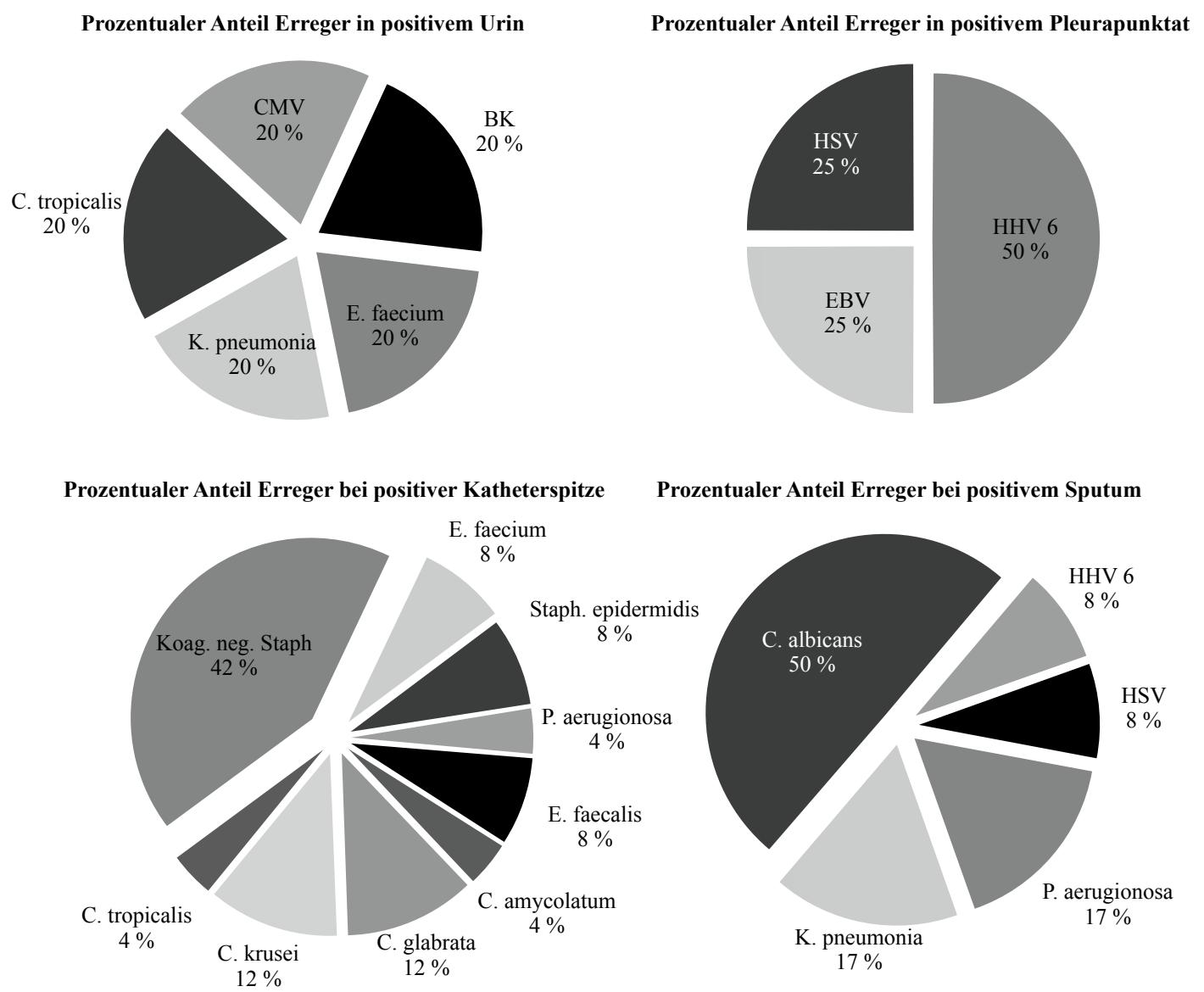


Abb 11c-h: Prozentualer Erregeranteil in den Medien Blutkultur, Blut/Serum, Urin, Pleurapunktat, Katheterspitzen, Sputum.

Legende: BAL = Bronchoalveolare Lavage, ENTA = Endotracheale Absaugung. Bakterien: A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. coli = Escherichia coli, E. faecium/faecalis = Enterococcus faecium/faecalis, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. spp. = Enterococcus species, K. pneumophila/oxytoca = Klebsiella pneumophila/oxytoca, Koag.-neg. Staph = Koagulase negative Staphylokokken, L. pneumophila = Legionella pneumophila, O. anthropi = Ochrobactrum anthropi, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, Staph. epidermidis = Staphylococcus epidermidis, S. aureus = Staphylococcus aureus, S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia. Pilze: A. fumigatus/flavus/spp = Aspergillus fumigatus/flavus/species, C. albicans/glabrata/guilliermondii/krusei/tropicalis/norvegensis = Candida albicans/glabrata/guilliermondii/krusei/tropicalis/norvegensis, P. jiroveci = Pneumocystis jirovecii. Viren: Adeno = Adenovirus, CMV = Cytomegalievirus, EBV = Epstein-Barr-Virus, HSV = Herpes Simplex Virus, HHV 6/7 = Humanes Herpesvirus 6/7.

4.6 Einfluss der Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen auf die Mortalität

Intensivstations-Mortalität: Von n=90 Patienten starben 46% auf der Intensivstation, 58% verstarben innerhalb von 100 Tagen nach Aufnahme auf Intensivstation.

Im Chi-Quadrat-Test konnten folgende Variablen als signifikante Einflussgrößen auf die Intensivstations-Mortalität bestimmt werden: Das Vorliegen eines pathogenen Erregers, das Vorliegen einer Virusinfektion mit Herpesviren oder anderen Viren, das Vorliegen einer bakteriellen Infektion, einer gram-positiven bakteriellen Infektion sowie der Nachweis von *Staphylokokkus epidermidis* in einem Kulturmedium. Der Nachweis eines Erregers in der Lunge bzw. in der endotrachealen Absaugung (ENTA) sowie ein Erreger nachweis auf einer Katheterspitze (Tabelle 6).

100-Tage Mortalität: Folgende Variablen konnten als signifikante Einflussgrößen auf die Tag-100 Mortalität bestimmt werden: Das Vorliegen eines pathogenen Erregers, das Vorliegen einer Virusinfektion mit Herpesviren, das Vorliegen einer bakteriellen Infektion generell sowie einer gram-positiven Infektion, der Nachweis eines Erregers in der Lunge bzw. in der ENTA, der serologische Nachweis eines Erregers (Tabelle 6) sowie der Nachweis eines multiresistenten Erregers.

Nicht signifikant für beide untersuchten Überlebenszeiträume war der Nachweis von Pilzen generell, der Nachweis von *Candida* oder *Aspergillus* in jedem Nachweismedium, der Nachweis von Erregern im EDTA-Blut/Serum oder in der Blutkultur und der Nachweis von Erregern im Sputum. Bis auf *Staphylokokkus epidermidis* hatte kein einzelner Erreger Einfluss auf die Mortalität.

Tabelle 6: Einfluss der Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen auf die ICU-Mortalität und die 100-Tage Mortalität

		Nachweis bei (n) Personen	ICU-Mortalität in % von n=90	p-Wert Chi- Quadrat-Test	100-Tage Mortalität in % von n=90	p-Wert Chi- Quadrat-Test
Mortalität gesamt		46%			58 %	
Erregnernachweis allgemein						
	Ja (59)	58%		0,002	71%	0,004
	Nein (31)	23%			35%	
Viren						
	Ja (38)	63%		0,004	71%	0,045
	Nein (52)	33%			50%	
Herpes						
	Ja (37)	62%		0,008	70%	0,067
	Nein (53)	34%			51%	
Andere						
	Ja (4)	100%		0,025	100%	0,087
	Nein (86)	43%			57%	
Pilze						
	Ja (33)	52%		0,388	70%	0,113
	Nein (57)	42%			53%	
Candida						
	Ja (24)	50%		0,61	67%	0,366
	Nein (66)	44%			56%	
Candida non-albicans						
	Ja (7)	86%		0,61	100%	0,021
	Nein (83)	42%			55%	
Aspergillus						
	Ja (12)	67%		0,115	83%	0,065
	Nein (78)	42%			55%	
Bakterien						
	Ja (40)	58%		0,042	75%	0,005
	Nein (50)	36%			46%	
Gram-positive						
	Ja (18)	78%		0,002	83%	0,018
	Nein (72)	38%			53%	
S. epidermidis						
	Ja (5)	100%		0,012	100%	0,055
	Nein (85)	42 %			56%	
Koagulase-negative Staphylokokken						
	Ja (17)	76%		0,004	82%	0,029
	Nein (73)	38%			53%	
Gram-negative						
	Ja (31)	52%		0,403	74%	0,032
	Nein (59)	42%			51%	
Erregnernachweis Lunge						
	Ja (50)	60%		0,002	72%	0,005
	Nein (40)	28%			43%	
BAL						
	Ja (26)	62%		0,052	62%	0,745
	Nein (64)	39%			58%	
ENTA						
	Ja (40)	63%		0,004	78%	0,001
	Nein (50)	32%			44%	
Sputum						
	Ja (5)	60%		0,505	60%	0,959
	Nein (85)	45%			59%	
Erreger am Katheter						
	Ja (13)	77%		0,014	77%	0,153
	Nein (77)	40%			56%	

		Nachweis bei (n) Personen	ICU-Mortalität in % von n=90	p-Wert Chi- Quadrat-Test	100-Tage Mortalität in % von n=90	p-Wert Chi- Quadrat-Test
Erreger nachweis in Blutkulturen	Ja (9)	67%	0,18	78%	0,225	
	Nein (81)	43%		57%		
Multiresistente Bakterien	Ja (9)	78 %	0,041	100 %	0,008	
	Alle Patienten	Nein (81)	42 %		54 %	
Multiresistente Bakterien	Ja (9)	78 %	0,162	100 %	0,049	
	Patienten mit nicht resistenten Bakterien	Nein (31)	52 %		68 %	

Legende:

BAL= bronchio-alveoläre Lavage; ENTA: endotracheale Absaugung; S. epidermidis= Staphylokokkus epidermidis

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse:

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die Intensivstations-Mortalität von Patienten mit hämato-onkologischer Erkrankung nicht allein maßgeblich von Faktoren, die mit der Krebserkrankung zusammenhängen, beeinflusst wird. Es konnte gezeigt werden, dass die Art und die Aktivität der hämato-onkologischen Erkrankung, kürzlich zurückliegende Chemotherapie oder Neutropenie, keine unabhängigen Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität während oder nach einem Intensivstations-Aufenthalt darstellten.

Vergleichbar mit Patienten ohne hämato-onkologische Erkrankung sind respiratorische Insuffizienz (mit 41-45%) und Sepsis (24-33%) die häufigsten Gründe für eine Aufnahme auf die Intensivstation. In der Literatur wird auch bei hämato-onkologischen Patienten die Intensivstations-Mortalität von Faktoren wie hämodynamischer Instabilität, maschineller Beatmung und hohen Punktzahlen in Scores zur Abschätzung des Erkrankungsschwere beeinflusst.

Analog zu nicht an Krebs erkrankten Patienten auf der Intensivstation, lag die Mortalität dabei zwischen 30 und 69% [1-8].

Diese Daten sind insofern interessant, da die Prognose einer malignen Erkrankung im Vergleich zur Prognose einer nicht-malignen Erkrankung von den behandelnden Ärzten in der Regel unterschätzt wird [12].

Um zur Diskussion um die Intensivstations-Aufnahme von Patienten mit hämato-onkologischer Erkrankung beizutragen, werteten wir retrospektiv Daten von 90 Patienten aus, die im untersuchten Zeitraum von 13 Monaten auf eine universitäre internistische Intensivstation in München aufgenommen wurden.

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter negativer Einfluss der Intensivstations-Aufnahmediagnose auf die Intensivstations- und Tag 100-Mortalität. Hierbei hatten Patienten, die zur Überwachung aufgenommen wurden, eine deutlich bessere Überlebensrate als Patienten, die aus anderen Gründen aufgenommen wurden. Obwohl Überwachungspatienten post-operativ teilweise beatmet und katecholaminpflichtig übernommen wurden, konnte hier ein prä-operativer Selektionsbias oder eben die

prophylaktische Indikation der Aufnahme in einigen Fällen zum Überlebensunterschied beigetragen haben. Ein hoher SAPS-II-Score, hoher Katecholaminbedarf, erforderliches Nierenersatzverfahren und die Dauer des Intensivstations-Aufenthaltes als Parameter für die Schwere der akuten Erkrankung trugen ebenfalls signifikant zu höherer Sterblichkeit bei. Die Dauer des Intensivstations-Aufenthaltes war ein signifikanter Prädiktor für schlechteres Überleben mit einer Erhöhung der Mortalität um 5% pro Tag Liegedauer. Diese hohe Signifikanz konnte trotz des Umstandes, dass schwerst kranke Patienten mitunter bereits in den ersten Tagen nach Aufnahme verstarben, gezeigt werden, was die Bedeutung dieser Variable hervorhebt.

Wie bereits in der Literatur beschrieben [1-5], wurde die Intensivstations- und Tag 100 Mortalität nicht von Leukopenie oder Art der hämato-onkologischen Grunderkrankung beeinflusst. Die Unterteilung der hämato-onkologischen Erkrankungen in Leukämien und Lymphome ist jedoch eher grob und könnte daher weniger zur Klärung des Einflusses der Grunderkrankung beitragen. Detailliertere Analyse der Grunderkrankung in größeren Patientengruppen mit der Auswertung von Krankheitsstadien und vorangegangenen Therapien könnten hier nützlich sein, würden aber den Rahmen dieser Untersuchung sprengen.

Trotz der breiten Streuung des Alters der Patienten (21-85 Jahre) war das Alter keine signifikante Einflussgröße für die Mortalität. Es gibt jedoch Daten, die zeigen, dass das Alter der Patienten diesbezüglich eine Rolle spielt [9].

Obwohl die maschinelle Beatmung ein Indikator für die Schwere einer Erkrankung der Atemwege ist und als Prozedur per se einen Risikofaktor für weitere Komplikationen und somit schlechteres Überleben darstellt, war in der untersuchten Kohorte die maschinelle Beatmung nur in der univariaten Analyse ein signifikanter Risikofaktor. Ein Problem bei der Berechnung könnte die geringe Kohortengröße dargestellt haben. Auch wurden in der vorliegenden Studie sowohl Patienten mit respiratorischer Insuffizienz als auch Patienten, die postoperativ zur Überwachung aufgenommen wurden maschinell beatmet, eigentlich zwei Patientengruppen mit sehr unterschiedlich hoher Mortalität. In der Tat zeigte eine andere Studie, dass die Intensivstations-Mortalität von Patienten mit Tumorerkrankungen niedriger war, wenn Patienten nach einer chirurgischen Intervention auf die Intensivstation kamen, auch wenn sie maschinell beatmet wurden [13].

Weit davon entfernt, generell die Aufnahme von hämato-onkologisch Erkrankten auf eine Intensivstation zu hinterfragen, empfahlen HAMPSHIRE et al. eine frühe Aufnahme dieser Patienten auf die Intensivstation, nachdem sie zeigen konnten, dass ein langer Aufenthalt im Krankenhaus vor der Intensivstations-Aufnahme das Überleben verschlechtert [6]. FU et al. hingegen analysierten das Überleben von Patienten mit metastasierten soliden Tumoren nach Intensivstations-Aufnahme und mussten desillusionierende Überlebenszeiten dokumentieren. Für Patienten mit Bedarf an internistisch-intensivmedizinischer Versorgung 2,5 Wochen, mechanischer Beatmung 6 Tage und nach kardio-pulmonale Reanimation 1 Tag. Akzeptabel war die Überlebenszeit nur für Patienten, die post-operativ auf der Intensivstation versorgt wurden, im Mittel 21 Wochen [36].

Auch dies könnte, wie in der hier untersuchten Kohorte, einem Selektionsbias vor der jeweiligen OP und einer vorbeugenden Aufnahme in manchen Fällen geschuldet sein. Auch sollte erwähnt werden, dass in der zitierten Studie von FU et al. einige auch nicht post-operativ aufgenommene Patienten mehr als ein Jahr überlebten [36].

Ganz ähnlich beeinflusste auch in der vorgelegten Studie nicht nur der Schweregrad der akuten Erkrankung sondern auch der Aufnahmegrund auf die Intensivstation die Mortalität.

5.2 Diskussion der Erregerdiagnostik:

Die Datenlage in Bezug auf die Signifikanz bakterieller Infektionen auf der Intensivstation ist widersprüchlich. In einigen Studien finden sich Hinweise darauf, dass bakterielle Infektionen das Überleben von Intensiv-Patienten nicht maßgeblich beeinflussen. BENOIT et al. fanden sogar eine Assoziation einer Bakterämie mit einem besseren Überleben [1, 2, 10, 18, 22]. Diese Ergebnisse können in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Trotz des Umstandes, dass ein Erreger nachweis zu einem Beginn oder einer Anpassung der Antibiose und somit zu einer besseren Behandlung des einzelnen Patienten führen sollte, scheint das Überleben schlechter als bei Patienten, bei denen kein Erreger nachgewiesen werden kann oder dessen Infektion bei Intensivstations-Aufnahme bereits behandelt werden konnte. In der Tat war in der vorliegenden Studie, wie auch in den Daten anderer Autoren [12] die Mortalität von Patienten, die nicht aufgrund einer Sepsis aufgenommen wurden, niedriger.

NASA et al. zeigten eine erhöhte Mortalität von Intensiv-Patienten mit positiven Blutkulturen, insbesondere, wenn die Patienten mit Antibiotika vorbehandelt waren [37]. Das kleine Kollektiv in der vorliegenden Studie, aber auch ein kleines und inhomogenes Kollektiv in einigen zitierten Studien kann eine Erklärung für diesbezüglich schlecht übereinstimmende Ergebnisse bieten.

Neben dem Vorliegen eines pathogenen Erregers und einer bakteriellen Infektion im Allgemeinen konnten der Nachweis einer gram-positiven Infektion, von *koagulase-negativen Staphylokokken* und *Staphylokokkus epidermidis* sowie der Nachweis eines Erregers auf einer Katheterspitze als Risikofaktoren für eine höhere Mortalität ausgemacht werden.

Auf Katheterspitzen fanden sich zu 50% *koagulase-negative Staphylokokken*, darunter 8% *Staph. epidermidis*. Bei den Blutkulturen waren 37% der Isolate *Staph. epidermidis*. Ferner waren auf den Katheterspitzen *Candida non-albicans* und in den Blutkulturen gram-negative Keime die zweithäufigsten Isolate. *Candida albicans* kam auf Katheterspitzen und in Blutkulturen nicht vor. Insgesamt entsprachen die von uns auf den Katheterspitzen isolierten Keime dem zu erwartenden Spektrum. Bei Septitiden von hämato-onkologischen Patienten scheint sich in den letzten Jahrzehnten das Keimspektrum von gram-negativen in Richtung gram-positive Infektionen verschoben zu haben. Diese Veränderungen können auf den vermehrten Einsatz von zentral-venösen Kathetern mit dem Risiko der Infektion durch Hautkeime, sowie auf die Verwendung von therapeutischen und prophylaktischen Antibiotika und konsekutive Resistenzbildung zurückgeführt werden. Zusätzlich scheinen chemotherapieassoziierte muko-kutane Läsionen und verringerte Phagozytoseaktivität gerade hämato-onkologische Patienten für Bakteriämien mit *Staph. epidermidis* anfällig zu machen. Abhängig vom Ausmaß des Einsatzes prophylaktischer Antibiose bei neutropenen Patienten wurden Zahlen zwischen 45 und 75% für gram-positive Isolate aus Blutkulturen genannt [23, 38-45].

Auch wenn Blutkulturen mit 10% und Katheterspitzen mit 23% in der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen Kulturmedien zu einem geringen Prozentsatz positive Ergebnisse erbrachten, hatte der Nachweis eines Erregers an einer venösen Katheterspitze hoch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,012$, 100% Mortalität), wie beschrieben [37].

Eine Erklärung für die in der vorliegenden Studie knapp fehlende Signifikanz von positiven Blutkulturen auf die Mortalität könnte die geringe Kohortengröße, die bekannte Diskrepanz zwischen positiven Katheterspitzen und positiven Blutkulturen [46], die durch im Vorfeld begonnene Antibiose insgesamt geringe Menge positiver Blutkulturen, oder die durch die positiven Blutkulturen frühzeitig optimierte antimikrobielle Chemotherapie sein. Auch wenn der Nachweis von *koagulase-negativen Staphylokokken* mit Vorsicht interpretiert werden muss, da eine Kontamination häufig und eine Differenzierung bezüglich des Krankheitswertes schwierig ist, erwies sich die Bakterämie mit *koagulase-negativen Staphylokokken* in verschiedenen Studien als signifikanter Risikofaktor in Bezug auf die Mortalität [41, 47-52].

Die Untersuchung von Sputum, BAL und ENTA erbrachte mit 78%, 76% und 52% am häufigsten positive mikrobiologische Ergebnisse. Sputum und ENTA waren zwei im Rahmen der Infektionssurveillance häufig untersuchte Medien. Unter dem Gesichtspunkt der Signifikanz für die Mortalität zeigte sich, dass ein Erreger nachweis in der ENTA signifikant und in der BAL beinahe signifikant mit höherer Mortalität assoziiert war, während ein Erreger nachweis im Sputum zwar am wahrscheinlichsten, für die Mortalität aber nicht relevant war. Dies spiegelt die Relevanz der oberen Atemwege als Infektionsfokus wieder und bestätigt die besondere Notwendigkeit der Infektionssurveillance im Bereich der Atemwege. Die Relevanz der Sputumdiagnostik kann jedoch hinterfragt werden: In der Tat fanden auch andere Autoren Sputum wenig nützlich für die Diagnose einer Infektion der Atemwege. CORDERO et al. fanden bei HIV-Patienten zwar eine gute Übereinstimmung des Erregerspektrums zwischen BAL und Sputum, jedoch waren nur bei einem Bruchteil der Patienten beide Kulturmedien positiv. RAGHAVENDRAN et al. sahen eine großen Zahl an klinisch manifesten Pneumonien mit negativem Sputumbefunden [53, 54]. JUNG et al. zeigten hingegen, dass die Auswahl der Antibiose anhand der Ergebnisse einer vorangegangenen ENTA bei 85% der späteren ventilator-assoziierter Pneumonie adäquat war [55]; die diagnostische Wertigkeit der ENTA scheint vielen Autoren mit der BAL vergleichbar [56-58].

In der vorliegenden Studie zeigten sich im Vergleich zur BAL in der ENTA etwa gleich häufig gram-positive bakterielle Isolate, häufiger gram-negative Isolate, Candida-Isolate und Aspergillus, seltener Virusisolat.

Die jeweilige Relevanz der beiden diagnostischen Verfahren im Vergleich kann anhand der erhobenen Daten nicht geklärt werden. Zwar war ein Erreger nachweis in der ENTA signifikant mit höherer Mortalität assoziiert, die BAL erreichte die Signifikanz jedoch nur knapp nicht. Der Nachweis von Viren, der in der BAL häufiger gelang, war ebenfalls ein Risikofaktor für höhere Mortalität. In der ENTA fanden sich häufiger Candidapilze, zu einem hohen Prozentsatz aber *C. albicans*, deren Nachweis nicht mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet war. Die ENTA als Verfahren der Infektionssurveillance, ergänzt durch die mit höheren Risiken behaftete BAL bei besonderen Fragestellungen, scheint somit ein sinnvoller Einsatz der beiden diagnostischen Verfahren.

Der Nachweis von *Candida non-albicans* Stämmen war in der vorliegenden Studie mit höherer Mortalität vergesellschaftet. Durch antibiotikabedingte Suppression der mukosalen bakteriellen Flora, Mukosenschäden und Verlust T-Zell-vermittelter Immunität nach Chemotherapie zählt *C. albicans* zu den am weitesten verbreiteten Pathogenen bei hämatologischen Patienten. Bedingt durch iatrogene Selektion werden auch zunehmend *Candida non-albicans* Stämme nachgewiesen [59]. Invasive Candidainfektionen sind mit einer hohen Mortalität verbunden [23, 60], unabhängig davon, ob *C. albicans* oder *C. non-albicans* Stämme nachgewiesen werden [61, 62].

Auch wenn ohne die Anwendung der Definitionskriterien einer invasiven Pilzinfektion [63] der Candidanachweis aus Trachealsekret mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist [64], ist in der vorliegenden Studie die Aussagekraft der erhobenen Daten aufgrund der fehlenden Unterscheidung zwischen Infektionen und Kolonisationen durch *Candida* begrenzt. Trotzdem können einige Schlussfolgerungen gezogen werden. In Sputumproben wurde zwar häufig und ausschließlich *C. albicans* nachgewiesen, sowohl positives Sputum als auch das Vorliegen von *C. albicans* Isolaten waren aber nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Hingegen waren in ENTA und BAL etwa gleich häufig *C. albicans* und *C. non-albicans* Stämme nachzuweisen, an Katheterspitzen und in Blutkulturen waren ausschließlich *C. non-albicans*-Stämme zu finden. Positive ENTA, BAL und Katheterspitzen sowie der Nachweis von *C. non-albicans* Stämmen waren signifikant bzw. knapp signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert. Es kann diskutiert werden, dass der Nachweis von *C. albicans* in den vorliegenden Daten nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war, da *C. albicans* vornehmlich in Sputum nachgewiesen wurde, das ein für eine invasive Pilzinfektion nicht

verlässliches Kulturmedium darstellt. Der Nachweis von *C. non-albicans*-Stämmen erfolgte zumeist in den tiefen Atemwegen, an Katheterspitzen und in Blutkulturen, die gemäß den Definitionskriterien [63] zu relevanten Nachweisorten zählen; somit waren *C. non-albicans* Stämme in der vorliegenden Studie gemeinsam mit Erreger nachweis in ENTA und an Katheterspitzen signifikant mit erhöhter Mortalität assoziiert. Der geringe bzw. fehlende Nachweis von *C. albicans* an den genannten relevanten Nachweisorten kann mit der mit Azolpräparaten vorbehandelten hämato-onkologischen Patientengruppe oder auch mit der insgesamt kleinen Patientengruppe zusammenhängen. Überraschend war der fehlende Zusammenhang von Aspergillusnachweisen mit der Mortalität. Dies könnte mit der geringen Anzahl an Aspergillusinfektionen und der insgesamt hohen Mortalität erklärt werden.

In diesem Kollektiv fand sich im beobachteten Zeitraum eine eher geringe Rate an Erregern mit besonderer Antibiotikaresistenz. Abhängig von dem breiten Einsatz von Antibiotika hat auch die Anzahl der antibiotika-resistenten Erreger in den letzten zwei Jahrzehnten jährlich zugenommen. Die häufigsten multiresistenten Erreger auf Intensivstationen sind methicillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA), Ceftazidim- oder Imipenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* und Breitspektrum-Beta-Laktamase bildende Enterokokken [65]. Dies bestätigt die Notwendigkeit, dass jede Intensivstation ihre eigene bakteriologische Diagnostik durchführt, da die Erreger und ihre Resistzenzen vielfältig und wechselhaft sind und diese sich sowohl zwischen einzelnen Kliniken und Stationen, ebenso wie von Jahr zu Jahr unterscheiden [66].

Das Vorliegen einer Virusinfektion, insbesondere mit Herpesviren, war mit einer höheren Mortalität assoziiert, wie auch das Vorliegen eines serologischen Erreger nachweises, der vornehmlich im Nachweis einer Virämie bestand. Herpesviridae, darunter meist HSV und CMV, können häufig in den Atemwegen von beatmeten Patienten auf der Intensivstation nachgewiesen werden und stellen in der Regel eine Virusreaktivierung als Ausdruck eines kritischen Allgemeinzustandes des Patienten und nicht eine Organinfektion dar [67].

Analog zu den vorliegenden Ergebnissen finden sich Studien, die trotz der vermuteten Reaktivierung von Herpesviridae bei Intensiv-Patienten ohne Nachweis einer Organinfektion eine erhöhte Morbidität und Mortalität in Verbindung mit dem Nachweis von HSV-1 und CMV in den Atemwegen oder in der Blutbahn sahen [68-72].

5.3 Schlussfolgerung:

Die Entscheidung, ob hämato-onkologische Patienten auf die Intensivstation verlegt werden sollen, sollte weniger von der Grunderkrankung per se, sondern vielmehr von den Parametern abhängen, die die akute Intensivpflichtigkeit bedingen. Die Mortalität in dieser Konstellation ist hoch. Eine intensivmedizinische Überwachung nach Operationen oder anderen Eingriffen erscheint nach den vorliegenden Daten indiziert. Die Aufnahme auf die Intensivstation aus anderen Gründen müsste auf individueller Basis und unter Berücksichtigung der Gesamtsituation der Patienten besprochen werden. Der Nachweis von Erregern ist für die Mortalität von Intensiv-Patienten relevant.

6. Zusammenfassung

Einleitung:

Die Aufnahme von Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung auf eine Intensivstation ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die hohe Mortalität intensivpflichtiger Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung scheint jedoch oft nicht in Zusammenhang mit der Grunderkrankung zu stehen.

Fragestellung:

Die Identifikation von Risikofaktoren für die Intensivstations-Mortalität von hämato-onkologischen Patienten auf der Intensivstation.

Patienten und Methoden:

Daten von 90 Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung und Aufenthalt auf der internistischen Intensivstation vom 01.11.2005 bis zum 31.11.2006 wurden ausgewertet. Retrospektiv wurden die Variablen: Alter, Geschlecht, Art der hämato-onkologischen Grunderkrankung, Aufnahmediagnose auf die Intensivstation, Dauer des Intensivstations-Aufenthaltes, SAPS-II-Score und Leukozytenzahl bei Aufnahme auf die Intensivstation, der höchste Katecholaminbedarf, Einsatz von Nierenersatzverfahren und Einsatz mechanischer Ventilation während des Intensivstations-Aufenthaltes, positive mikrobiologische Diagnostik oder der Nachweis einer bestimmten Gruppe von Erregern oder der Nachweis von Erregern in einer bestimmten Patientenprobe in Bezug auf ihren Einfluss auf die Intensivstations- und 100-Tage-Mortalität untersucht.

Ergebnisse:

Von n=90 Patienten waren 67,8% männlich, das mittlere Alter der Patienten lag bei Aufnahme bei 56 Jahren (21-85 Jahre). Alle Patienten litten an einer hämato-onkologischen Grunderkrankungen: Leukämien lagen in 47,8% vor, Lymphome in 50,0%. Die Aufnahmediagnose auf die Intensivstation war meist respiratorische Insuffizienz (38,9%) oder Sepsis (27,8%). Die mediane Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation betrug 5 Tage (1-52 Tage). Der mediane SAPS-II Score der Patienten lag bei Aufnahme bei 55 Punkten (18-118). 54,4% der Patienten waren bei Aufnahme leukopen, 67,8% waren im Verlauf des

Aufenthaltes katecholaminpflichtig, 57,8% mussten maschinell beatmet werden. Nierenersatzverfahren brauchten 21,1% der Patienten. 45,6% der Patienten verstarben während des Intensivstations-Aufenthaltes, hierbei stellte die Sepsis mit 22,2% die größte Gruppe der Todesursachen.

Bei 72/90 (80 %) Intensiv-Patienten wurden zur infektiologischen Diagnostik und Erregersurveillance mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Im Mittel hatte jeder Patient 1,63 (0-8) verschiedene Pilz- und Bakterienspezies und 1,61 (0-4) verschiedene Arten von Viren. Unter den Bakterien stellen die gram-positiven Erreger mit 55% die größte Gruppe, mit 23,1% dominierten die koagulase-negativen Staphylokokken. Bei den nachgewiesenen Pilzen stellen *Candida species* mit 68% den Großteil, darunter meist *C. albicans*. Bei den nachgewiesenen Viren stelle die Familie der Herpesviridae mit 93% den größten Anteil dar. 9 mal konnte ein multiresistenter Erreger nachgewiesen werden.

Als signifikante Einflussgrößen für die Intensivstations- und/oder die 100-Tage Mortalität fand sich in der multivariaten Analyse die Aufnahmediagnose, ein hoher SAPS-II Score bei Aufnahme, hoher Katecholaminbedarf, Vasopressinbedarf und der Einsatz von Nierenersatzverfahren. Nicht signifikant waren Alter, Geschlecht, maschinelle Beatmung, Leukozytenzahl und Art der Grunderkrankung.

Im Chi-Quadrat-Test konnten für die Intensivstations-Mortalität folgende Variablen als signifikante Einflussgrößen bestimmt werden: das Vorliegen eines pathogenen Erregers, das Vorliegen einer Virusinfektion mit Herpesviren oder anderen Viren, das Vorliegen einer bakteriellen Infektion, einer gram-positiven bakteriellen Infektion sowie der Nachweis von *Staphylokokkus epidermidis* in einem Kulturmedium. Zudem der Nachweis von non-albicans-*Candida* in einem Kulturmedium, der Nachweis eines Erregers in der Lunge bzw. in der endotrachealen Absaugung (ENTA) sowie ein Erreger nachweis auf einer Katheterspitze.

Für das 100 Tage-Überleben waren das Vorliegen eines pathogenen Erregers, das Vorliegen einer Virusinfektion mit Herpesviren, das Vorliegen einer bakteriellen Infektion sowie einer gram-positiven Infektion, der Nachweis eines Erregers in der Lunge bzw. in der ENTA sowie der serologische Nachweis eines Erregers signifikant.

Der Nachweis von non-albicans-Candida und koagulase-negativen Staphylokokken in einem Kulturmedium waren ebenfalls signifikant. Sputum war das Kulturmedium mit dem größten Prozentsatz an positiven Ergebnissen, jedoch ohne Relevanz für die Mortalität.

Schlussfolgerung:

Die Intensivstations- und Tag 100 Mortalität scheinen eher von der akuten Erkrankung als von der malignen Grunderkrankung beeinflusst zu werden. Nichtsdestotrotz ist die Mortalität von Krebspatienten auf der Intensivstation hoch. Die Intensivstations-Behandlung scheint post-interventionell indiziert. Andere Indikationen sollten auf einer individuellen Basis diskutiert werden. Der Nachweis von Erregern ist für die Mortalität von Intensivstations-Patienten relevant.

7. Literatur

1. Ferra, C., 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. **85**(3): p. 195-202.
2. Cherif, H., et al., *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. **15**(12): p. 1393-8.
3. Regazzoni, C.J., et al., *Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia*. Support Care Cancer, 2004. **12**(12): p. 833-9.
4. McGrath, S., et al., *ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit*. QJM, 2010. **103**(6): p. 397-403.
5. Soares, M., et al., *Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study*. Crit Care Med, 2010. **38**(1): p. 9-15.
6. Hampshire, P.A., et al., *Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database*. Crit Care, 2009. **13**(4): p. R137.
7. Vandijck, D.M., et al., *Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies*. Intensive Care Med, 2008. **34**(5): p. 847-55.
8. Neumann, F., et al., *The sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score is predictive for survival of patients admitted to the intensive care unit following allogeneic blood stem cell transplantation*. Ann Hematol, 2008. **87**(4): p. 299-304.
9. Depuydt, P., et al., *Outcome in critically ill patients with allogeneic BM or peripheral haematopoietic SCT: a single-centre experience*. Bone Marrow Transplant, 2011. **46**(9): p. 1186-91.
10. Benoit, D.D., et al., *Documented and clinically suspected bacterial infection precipitating intensive care unit admission in patients with hematological malignancies: impact on outcome*. Intensive Care Med, 2005. **31**(7): p. 934-42.
11. Wenzel, R.P., *Treating sepsis*. N Engl J Med, 2002. **347**(13): p. 966-7.
12. Trejnowska, E. and M.J. Popovich, *Management of sepsis in the ICU*. Int Anesthesiol Clin, 2009. **47**(1): p. 55-66.
13. Kumar, A., et al., *The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels*. J Infect Dis, 2006. **193**(2): p. 251-8.
14. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.

15. Tanguy, M., et al., *Hub qualitative blood culture is useful for diagnosis of catheter-related infections in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2005. **31**(5): p. 645-8.
16. Leone, M., et al., *Risk factors for late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients receiving selective digestive decontamination*. Intensive Care Med, 2005. **31**(1): p. 64-70.
17. Dembinski, R. and R. Rossaint, *[Ventilator-associated pneumonia]*. Anaesthetist, 2008. **57**(8): p. 825-42.
18. Andrews, P., et al., *Year in review in intensive care medicine, 2005. II. Infection and sepsis, ventilator-associated pneumonia, ethics, haematology and haemostasis, ICU organisation and scoring, brain injury*. Intensive Care Med, 2006. **32**(3): p. 380-90.
19. Ramphal, R., *Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens*. Clin Infect Dis, 2004. **39 Suppl 1**: p. S25-31.
20. Velasco, E., et al., *Comparative study of clinical characteristics of neutropenic and non-neutropenic adult cancer patients with bloodstream infections*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006. **25**(1): p. 1-7.
21. Cappellano, P., et al., *Epidemiology and risk factors for bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. New Microbiol, 2007. **30**(2): p. 89-99.
22. Nseir, S., et al., *Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study*. Crit Care Med, 2007. **35** (5): p. 1318-23.
23. Schelenz, S., *Management of candidiasis in the intensive care unit*. J Antimicrob Chemother, 2008. **61 Suppl 1**: p. i31-4.
24. Reagan, D.R., et al., *Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe*. J Clin Microbiol, 1990. **28** (12): p. 2733-8.
25. Pittet, D., et al., *Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients*. Ann Surg, 1994. **220**(6): p. 751-8.
26. Cheng, M.F., et al., *Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species*. BMC Infect Dis, 2005. **5**: p. 22.
27. Slavin, M.A., et al., *Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(5): p. 1042-51.
28. Hoheisel, G., et al., *[Nosocomial pneumonias in haematological malignancies in the medical intensive care unit]*. Pneumologie, 2003. **57**(2): p. 73-7.
29. Meersseman, W., et al., *Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(6): p. 621-5.
30. Khasawneh, F., et al., *Isolation of *Aspergillus* in critically ill patients: a potential marker of poor outcome*. J Crit Care, 2006. **21**(4): p. 322-7.
31. Arendrup, M.C., et al., *Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(9): p. 3300-8.

32. Pettenkofer-Institut, M.v. *Molekulare Diagnostik*. Klinische Virologie 2013 [cited 2013 03.03.2013]; Available from: <http://www.mvp.uni-muenchen.de/molekulare-labordiagnostik.html>.
33. Pettenkofer-Institut, M.v. *Serologie*. Klinische Virologie 2013 [cited 2013 03.03.2013]; Available from: <http://www.mvp.uni-muenchen.de/serologie.html>.
34. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA, 1993. **270** (24): p. 2957-63.
35. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. **2**(7872): p. 81-4.
36. Fu, S., et al., *Outcome analyses after the first admission to an intensive care unit in patients with advanced cancer referred to a phase I clinical trials program*. J Clin Oncol, 2011. **29**(26): p. 3547-52.
37. Nasa, P., et al., *Incidence of bacteremia at the time of ICU admission and its impact on outcome*. Indian J Anaesth, 2011. **55**(6): p. 594-8.
38. Reina, R., et al., *Safety and efficacy of colistin in Acinetobacter and Pseudomonas infections: a prospective cohort study*. Intensive Care Med, 2005. **31**(8): p. 1058-65.
39. Kao, A.S., et al., *The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(5): p. 1164-70.
40. Hidron, A.I., et al., *NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. **29**(11): p. 996-1011.
41. Pagano, L., et al., *Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators*. Haematologica, 1997. **82**(4): p. 415-9.
42. Wade, J.C., et al., *Staphylococcus epidermidis: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia*. Ann Intern Med, 1982. **97**(4): p. 503-8.
43. Hummel, M., et al., *Diagnostic yield of blood cultures from antibiotic-naïve and antibiotically treated patients with haematological malignancies and high-risk neutropenia*. Scand J Infect Dis, 2009. **41**(9): p. 650-5.
44. Natoli, S., et al., *Characterization of coagulase-negative staphylococcal isolates from blood with reduced susceptibility to glycopeptides and therapeutic options*. BMC Infect Dis, 2009. **9**: p. 83.
45. Traore, O., J. Liotier, and B. Souweine, *Prospective study of arterial and central venous catheter colonization and of arterial- and central venous catheter-related bacteremia in intensive care units*. Crit Care Med, 2005. **33**(6): p. 1276-80.
46. Machado, J.D., et al., *Biofilms, infection, and parenteral nutrition therapy*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. **33**(4): p. 397-403.
47. Pien, B.C., et al., *The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults*. Am J Med, 2010. **123**(9): p. 819-28.

48. Olaechea, P.M., et al., *[Impact of primary and intravascular catheter-related bacteremia due to coagulase-negative staphylococci in critically ill patients]*. Med Intensiva, 2011. **35**(4): p. 217-25.
49. Savithri, M.B., et al., *Epidemiology and significance of coagulase-negative staphylococci isolated in blood cultures from critically ill adult patients*. Crit Care Resusc, 2011. **13**(2): p. 103-7.
50. Rahkonen, M., et al., *True bacteremias caused by coagulase negative Staphylococcus are difficult to distinguish from blood culture contaminants*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(10): p. 2639-44.
51. Rogers, K.L., P.D. Fey, and M.E. Rupp, *Coagulase-negative staphylococcal infections*. Infect Dis Clin North Am, 2009. **23**(1): p. 73-98.
52. Winston, D.J., et al., *Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy*. Arch Intern Med, 1983. **143**(1): p. 32-6.
53. Raghavendran, K., et al., *Predictive value of sputum gram stain for the determination of appropriate antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia*. J Trauma, 2007. **62**(6): p. 1377-82; discussion 1382-3.
54. Cordero, E., et al., *Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002. **21**(5): p. 362-7.
55. Jung, B., et al., *Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia*. Intensive Care Med, 2009. **35**(1): p. 101-7.
56. Kowalczyk, W., et al., *[The comparison of different bronchial aspirate culturing methods in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP)]*. Anestezjol Intens Ter, 2011. **43**(2): p. 74-9.
57. Carvalho, E.M., et al., *Comparative study of etiological diagnosis of nosocomial pneumonia*. Braz J Infect Dis, 2008. **12**(1): p. 67-74.
58. Wood, A.Y., et al., *A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia*. J Trauma, 2003. **55**(5): p. 825-34.
59. Sipsas, N.V. and D.P. Kontoyiannis, *Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit*. Int J Antimicrob Agents, 2012. **39**(6): p. 464-71.
60. Massion, P.B., et al., *Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality*. Crit Care Med, 2002. **30**(10): p. 2260-70.
61. Velasco, E. and R. Bigni, *A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. **27**(11): p. 1071-8.
62. Chi, H.W., et al., *Candida albicans versus non-albicans bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome*. J Microbiol Immunol Infect, 2011. **44**(5): p. 369-75.
63. De Pauw, B., et al., *Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections*

- Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group.* Clin Infect Dis, 2008. **46** (12): p. 1813-21.
- 64. Delisle, M.S., et al., *The clinical significance of Candida colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients.* J Crit Care, 2008. **23**(1): p. 11-7.
 - 65. Trick, W.E., et al., *Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999.* Clin Infect Dis, 2002. **35**(5): p. 627-30.
 - 66. Charles, P.E., et al., *Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study.* Intensive Care Med, 2005. **31**(3): p. 393-400.
 - 67. Luyt, C.E., et al., *Viral infections in the ICU.* Curr Opin Crit Care, 2008. **14**(5): p. 605-8.
 - 68. Heininger, A., et al., *Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis.* Crit Care, 2011. **15**(2): p. R77.
 - 69. Scheithauer, S., et al., *Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia.* Infection, 2010. **38**(5): p. 401-5.
 - 70. Limaye, A.P. and M. Boeckh, *CMV in critically ill patients: pathogen or bystander?* Rev Med Virol, 2010. **20**(6): p. 372-9.
 - 71. Limaye, A.P., et al., *Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients.* JAMA, 2008. **300**(4): p. 413-22.
 - 72. Linssen, C.F., et al., *Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients.* Intensive Care Med, 2008. **34**(12): p. 2202-9.
 - 73. Horster, S., et al., *Mortality of patients with hematological malignancy after admission to the intensive care unit.* Onkologie, 2012. **35**(10): p. 556-61.

8. Anhang

Anhang 1: Erfasste Parameter

- Alter	- Aufnahmedatum
- Patientenname	- Entlassungsdatum
- Geschlecht	- Dauer des Intensivaufenthaltes
- Grunderkrankung	- Sterbedatum
- Grund für Intensivaufnahme	- Todesursache auf Intensivstation
- SAPS-II-Score	- Glasgow-Coma-Scale
- Katecholaminbedarf	- Vasopressin
- Maschinelle Beatmung	- Nierenersatzverfahren (CVVH/HD)
- Leukozytenzahl	- Hämatologische Grunderkrankung
- Mikrobiologische Untersuchungen	- Multiresistente Erreger

Anhang 8.1: Relevante Parameter aus der Datenbank

Intensiv-Datenbank

Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München-Großhadern
Direktor Prof. Dr. W. H. Hoffmann

Aufenthalt aktualisieren

Patientenübersicht | Keimnachweis | Weaning | Aktualisierung speichern | Zurücksetzen | Aufenthalt löschen | Neuen Aufenthalt anlegen

Intersuchungsdatum:
07.03.06 | 16.03.06 | 15.03.06 | 14.03.06 | 13.03.06 | 12.03.06 |

Aufnahme- und Entlassungsdatum (Format: "DD.MM.JJJJ")	Intensivstation: <input type="text" value="Krankenhaus:"/>	Aufnahme: <input type="text" value="12.03.2006"/> <input type="checkbox"/> Uhr Aufnahme: <input type="text" value="03.02.2006"/>	Entlassung: <input type="text" value="17.03.2006"/> <input type="checkbox"/> Uhr Entlassung: <input type="text" value="13.04.2006"/>	Verlegung	verlegt von: <input type="text" value="Med3"/> <input type="checkbox"/>	verlegt nach: <input type="text" value="Andere Klinik GRH"/> <input type="checkbox"/>
--	--	--	--	------------------	---	---

Aufnahmegrund

Grund: hoch grade / Status: rezidiviert

ED 06/04 DLCL Stadium III B, (Befallsmuster: Magen, peraortal, mediastinal, Z.n. Chemotherapie bei DLCL des Magens 06/04; 8x CHOP-14 und 8x Rituimab + PEG21-R der Neulsta-Studie; Rezidiv eines hochaltrigen NHL perirektal, aktuell: Debridement perirektal + Vakuumversiegelung 08.02.06, Z.n. Rektumbinderverschluss nach Hartmann und Anlage eines Descendostomas (13.02.2006), Z.n.

Organversagen:

<input type="checkbox"/> DIC/Grenzungsversagen	<input type="checkbox"/> Hypovolämie	<input type="checkbox"/> Hämatopoietisches Versagen
<input type="checkbox"/> Kardiales Pumpversagen	<input checked="" type="checkbox"/> Kreislauftversagen/Vasoplegie	<input type="checkbox"/> Leberversagen
<input type="checkbox"/> Neurologisches Versagen/Vigilanz	<input type="checkbox"/> Nierenversagen	<input type="checkbox"/> Respiratorisches Versagen

Sonstiges Organversagen:

Akutproblem:

<input type="checkbox"/> akute hypertensive Krise	<input type="checkbox"/> akute Pankreatitis	<input type="checkbox"/> Akutes Abdomen
<input type="checkbox"/> Akutes Coronarsyndrom	<input type="checkbox"/> Akutes Leberversagen	<input type="checkbox"/> Akutes Nierenversagen
<input type="checkbox"/> Alkalose	<input type="checkbox"/> Aneurysmenruptur	<input type="checkbox"/> ANV
<input type="checkbox"/> Anämie	<input type="checkbox"/> Apnoe	<input type="checkbox"/> Apoplex
<input type="checkbox"/> ARDS	<input type="checkbox"/> Arterielle Embolie	<input type="checkbox"/> Aspiration
<input type="checkbox"/> Azotitas	<input type="checkbox"/> Atelektase	<input type="checkbox"/> Azidose
<input type="checkbox"/> Blutung (non GI)	<input type="checkbox"/> Blutung GI	<input type="checkbox"/> Blutung GI: Colon transversum
<input type="checkbox"/> Bradykarde	<input type="checkbox"/> Bronchospastik	<input type="checkbox"/> cerebraler Infarkt
<input type="checkbox"/> Chemotherapie	<input type="checkbox"/> Cholangitis	<input type="checkbox"/> Cholezystolithiasis
<input type="checkbox"/> Cholestase	<input type="checkbox"/> Cholezystitis	<input type="checkbox"/> CIP
<input type="checkbox"/> CMV	<input type="checkbox"/> Colitis	<input type="checkbox"/> Colitis ulcerosa
<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> Darminfarkt	<input type="checkbox"/> Darmstämme
<input type="checkbox"/> Darmperforation	<input type="checkbox"/> Diabetische Ketoazidose	<input type="checkbox"/> Diabetisches Koma
<input type="checkbox"/> Diarrhoe	<input type="checkbox"/> DIC	<input type="checkbox"/> Dyskinesien
<input type="checkbox"/> Dyspnoe	<input type="checkbox"/> Elektrolytentgleisung	<input type="checkbox"/> Encephalitis
<input type="checkbox"/> Enzephalopathie	<input type="checkbox"/> Epileptischer Anfall	<input type="checkbox"/> Erbrechen
<input type="checkbox"/> Exsikkose	<input type="checkbox"/> Fieber	<input type="checkbox"/> Fungämie
<input type="checkbox"/> Gastropathie	<input type="checkbox"/> GvHD	<input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt

Anhang 8.2: Eingabemaske Datenbank, Patientenübersichtsseite

Intensiv-Datenbank

Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München-Greifswald
Direktor Prof. Dr. M. Holzmann

Patientenübersicht | Kennnachweis | Aufenthalt | Dokumente | Weaning | Kennwort ändern | Aktualisierung speichern | Zurücksetzen | Tag löschen

15.03.2006 Scores TISS-28: 33 Berechnen SAPS-II: 23 Berechnen SOFA: 5 Berechnen CIRS: Berechnen

Therapie

Beatmung: Ja Nein Unbek.
Weaning Protokoll: Ja Nein Unbek.
Tracheotomie: Ja Nein Unbek.

Intubation um: ... Uhr
Extubation um: ... Uhr
Reintubation um: ... Uhr

Therapie minima: Ja Nein Unbek.
Isolation: Ja Nein Unbek.
Umkehrisolat: Ja Nein Unbek.
Hydrocortisone: Ja Nein Unbek.
Gerinnungsfaktoren: Ja Nein Unbek.
Aktiviertes Protein C: Ja Nein Unbek.
Vasopressin: Ja Nein Unbek.
Nierenersatz: Ja Nein Unbek.
Intensiviertes Insulin: Ja Nein Unbek.
Analgesierung: Ja Nein Unbek.

Adrenalin/Noradrenalin: kein 162 mg/dl
Schlechtester BZ-Tageswert: 162 mg/dl

i.v. Flüssigkeitstherapie: 4 L/Tag
Bilanz: -1 L/Tag

Anzahl EKs: 0
Anzahl TKs: 0
Anzahl FFPs: 0

Ramsay-Score: _____

Chemotherapie: keine andere
Operation: keine fortgeführt
Sonstige Operation: _____

Bemerkung: Vac als Drainage, Bilirubin vom 13.3. fortgeführt.

Virusstatika Antibiotika Antimykotika Immunsuppressiva

<input type="checkbox"/> Aciclovir	<input type="checkbox"/> Amikacinsulfat	<input checked="" type="checkbox"/> Amphotericin B	<input type="checkbox"/> Cyclophosphamid
<input type="checkbox"/> Cidofovir	<input type="checkbox"/> Amoxicillin	<input type="checkbox"/> Caspofungin	<input type="checkbox"/> Cyclosporin
<input type="checkbox"/> Foscarnet	<input type="checkbox"/> Ampicillin	<input type="checkbox"/> Flucconazol	<input type="checkbox"/> Cytarabin
<input type="checkbox"/> Ganciclovir	<input type="checkbox"/> Avalex	<input type="checkbox"/> Itraconazol	<input type="checkbox"/> Daclizumab
<input type="checkbox"/> Lamivudin	<input type="checkbox"/> Azithromycin	<input type="checkbox"/> Ketoconazol	<input type="checkbox"/> Dexomethason
<input type="checkbox"/> Oseltamivir	<input type="checkbox"/> Bactrim	<input type="checkbox"/> Liposomales ATB	<input type="checkbox"/> Etanercept
<input type="checkbox"/> Ribavirin	<input type="checkbox"/> Cefepim	<input type="checkbox"/> Posaconazol	<input type="checkbox"/> Fludrocortison
<input type="checkbox"/> Valaciclovir	<input type="checkbox"/> Cefotaxim	<input type="checkbox"/> Voriconazol	<input type="checkbox"/> Hochdosis-Steroide
	<input type="checkbox"/> Ceftriaxon		<input type="checkbox"/> Mycophenolatmofetil
	<input type="checkbox"/> Cefuroxim		<input type="checkbox"/> Prednisolon

Anhang 8.3: Eingabemaske Datenbank, Einzeltag

SAPS-II

Alter: 60-69 Jahre	12
syst. Blutdruck: 100-199 mm Hg	0
PaO ₂ / FiO ₂ : >= 200 mm Hg	6
Harnstoff: < 60 mg/dl	0
Kalium: 3,0-4,9 mmol/l	0
Bikarbonat: >= 20 mEq/l	0
Glasgow-Coma-Scale: [Bitte auswählen]	
Aufnahmearzt: medizinisch	6
Herzfrequenz: 70-119 [/min]	0
Temperatur: < 39,0 °C	0
Urinausscheidung: ---	
Leukozyten: < 1,0 G/l	12
Natrium: 125-144 mmol/l	0
Bilirubin: < 4,0 mg/dl	0
Vorerkrankung: keine	0

[Seitenanfang](#)

Anhang 8.4: Eingabemaske Datenbank, SAPS-II-Score

Danksagung

Ich möchte mich im Folgenden bei den Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, herzlich bedanken:

Zuallererst gebührt natürlich meinem Doktorvater Prof. Dr. Joachim Stemmler größter Dank für die Möglichkeit, in seiner Klinik und unter seiner Führung zu promovieren. Schon früh gelang es ihm meine Begeisterung für die Intensivmedizin zu wecken, die sich durch die Übertragung dieses interessanten Themas noch weiter vertieft. Er stand mir jederzeit mit Rat, Tat und konstruktiver Kritik zur Seite. Dass ich diese Arbeit erfolgreich abschließen konnte ist nicht zuletzt seiner ruhigen, geduldigen und freundlichen Wesensart zu verdanken, mit der er es immer wieder schaffte mich zu motivieren. Die Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Stemmler habe ich stets als Bereicherung und wichtigen Schritt in meinem beruflichen Leben empfunden. Nicht zuletzt hat er mich durch seine ärztliche Arbeit inspiriert und in meinem Selbstbild als Arzt geprägt.

Weiterhin schulde ich Frau Dr. Sophia Horster großen Dank, die mich in der finalen Phase meiner Dissertation maßgeblich unterstützt hat. Ihre Korrekturhilfen, Motivationen und konstruktiven Vorschläge gaben mir die Kraft das letzte Stück zu gehen. Dank ihrer freundlichen und aufgeschlossenen Persönlichkeit habe ich die Zusammenarbeit mit ihr immer als sehr angenehm und kollegial empfunden.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Klaus Parhofer, der mich zusammen mit Prof. Dr. Stemmler, in der Frühphase der Datenerhebung und beim Aufbau der intensivmedizinischen Datenbank auf der Intensivstation unterstützt hat.

Besonderer Dank gebührt selbstverständlich auch Herrn Philipp Cornelius Mandel, von dem ich große Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten erhalten habe.

Dank schulde ich zudem Frau Karin Waxenberger, der zu Beginn der Aufbau der Datenbank von Seiten der EDV oblag und die dafür gesorgt hat, dass ich die mühsam erhobenen Daten auch sinnvoll auswerten konnte.

Herzlichen Dank auch an die Mitarbeiter des Max von Pettenkofer Institutes für die Hilfe bei der Erstellung der Methodik bezüglich der mikrobiologischen Diagnostik. In allen Abteilungen bin ich auf große Hilfsbereitschaft gestoßen. Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Sören Schubert und die leitende MTA Frau Chris Wagner, die mich zum Einen im persönlichen Gespräch und zum Anderen durch eine lehrreiche Führung sehr unterstützt haben.

Meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle meinen höchsten Dank ausrichten: Ohne ihre Hilfe und Unterstützung wäre mein Studium nicht möglich gewesen, nur ihnen habe ich es zu verdanken, dass ich heute Arzt bin.

Den Schluss möchte ich nutzen, um meiner Verlobten Carolin zu sagen, dass ich ihr unendlich dankbar dafür bin, dass sie immer für mich da war und ist. Immer, wenn der Weg besonders steinig und schwierig war und ich daran war den Mut zu verlieren, verstand sie es mich aufzurichten.

Ihrer unendlichen Geduld und ihrem bedingungslosen Verständnis ist es geschuldet, dass ich bisher alle meine Ziele in meinem Leben erreicht habe. Worte können nicht ausdrücken wie dankbar ich bin.

9. Eidesstattliche Versicherung

Mück, Alexander

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität von Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung auf der Intensivstation

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 03.09.2013

gez. Alexander Mück

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

