

Aus der  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

**Einflussfaktoren auf den klinischen Verlauf  
von Patienten mit hämatologischen  
Neoplasien in intensivmedizinischer  
Behandlung**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Marc-Christopher Reinbach

**2020**

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. N. Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rainer Haas

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Christian Jung

*„Stay hungry, stay foolish.“*

Steve Jobs

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

Kondakci, M., Reinbach, MC., Germing, U., Kobbe, G., Fenk R., Schroeder T., Quader J., Zeus T., Rassaf T., Haas R., (2019), Interaction of increasing ICU survival and admittance policies in patients with hematologic neoplasms: A single center experience with 304 patients. *Europeann Journal of Haematology*, Volume 102, Issue 3

# ZUSAMMENFASSUNG

Behandlungsmaßnahmen wie die Stammzelltransplantation oder Polychemotherapie sind effektive Ansätze in der Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen. Diese intensiven Behandlungsansätze sind durch Organtoxizität und Immunsuppression mit einer hohen Rate an lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden. Folglich ergibt sich oft die Notwendigkeit einer Behandlung der Patienten auf einer Intensivstation.

Zielsetzung dieser Arbeit ist die Untersuchung etablierter prognostischer Bewertungssysteme wie dem *Sepsis Related Organ Failure Score* (SOFA), dem *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) und dem *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) Score, sowie die Untersuchung von einzelnen klinischen Parametern in Hinblick auf den Erfolg intensivmedizinischer Therapien bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen.

Für den Zeitraum von fünf Jahren zwischen 2009 und 2013 wurden Daten von 228 Patienten, die mit hämatologischen Neoplasien in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie im Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden, retrospektiv gesammelt und anschließend statistisch ausgewertet.

Die Mortalitätsrate auf der Intensivstation lag für diese Patienten bei 51,3%. Hierbei stellten sich Infektionen als Überweisungsgrund auf die Intensivstation, die Thrombozytenzahl, der Bikarbonat Spiegel im Blut, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung, sowie der SOFA Score als unabhängige Prädiktoren für das Intensivstations-Überleben heraus. Diese Parameter finden sich auch in der aktuellen Literatur als unabhängige Prädiktoren wieder. Wir konnten zusätzlich aus fünf klinischen Parametern, die sich in der statistischen Analyse als Prädiktoren für das Intensivstations-Überleben herausstellten, ein einfach ermittelbares Bewertungssystem entwickeln, das sich in multivariaten Analysen als unabhängiger Prädiktor für das Intensivstations-Überleben bewies. Dieses im weiteren als *Prediction of Intensive Care Treatment Outcome* (PICTO) Score bezeichnete Punktesystem, kann die behandelnden Ärzten unter anderem bei der Einschätzung der Erkrankungsschwere zum Zeitpunkt der Intensivverlegung unterstützen. Der von uns entwickelte PICTO Score bedarf einer Validierung, bevor eine Anwendung zur Prognoseeinschätzung auf hämatologischen Stationen in Deutschland anzudenken ist.

## **ABSTRACT**

Treatment measures such as stem cell transplantation or polychemotherapy are effective approaches in the treatment of malignant haematological diseases. These intensive treatment approaches are associated with a high rate of life-threatening complications due to organ toxicity and immunosuppression. Consequently, it is often necessary to treat patients in an intensive care unit.

The aim of this work is to investigate established prognostic evaluation systems such as the Sepsis Related Organ Failure Score (SOFA), the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Score, as well as to investigate individual clinical parameters with regard to the success of intensive care therapies in patients with malignant haematological diseases.

For a period of five years between 2009 and 2013, data from 228 patients treated with hematological neoplasia at the Department of Hematology, Oncology and Clinical Immunology at the University Hospital Düsseldorf were collected retrospectively and subsequently statistically evaluated.

The mortality rate in the intensive care unit for these patients was 51.3%. Infections as a reason for referral to the intensive care unit, platelet count, bicarbonate levels in the blood, the need for invasive ventilation, and the SOFA score were found to be independent predictors of intensive care survival. These parameters can also be found in the current literature as independent predictors. In addition, five clinical parameters, which we found to be predictors of ICU survival in our statistical analysis, were used to develop an easy to handle evaluation system that proved to be an independent predictor of ICU survival in multivariate analyses. This scoring system, which is also referred to as "Prediction of Intensive Care Treatment Outcome (PICTO) Score", can help physicians assess the severity of the underlying disease at the time of intensive care unit admittance. The PICTO score, which we developed in this work needs to be validated before it can be used to assess the prognosis of patients at haematological wards in Germany.

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>AaDO<sub>2</sub></b>	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz	<b>ESICM</b>	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
<b>Abb.</b>	Abbildung	<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>ALL</b>	Akute lymphatische Leukämie	<b>FiO<sub>2</sub></b>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
<b>AML</b>	Akute myeloische Leukämie	<b>g</b>	Gramm
<b>APACHE</b>	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>	<b>GCS</b>	<i>Glasgow Coma Scale</i>
<b>APS</b>	<i>Acute Physiology Score</i>	<b>G-CSF</b>	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
<b>CD</b>	<i>Cluster of differentiation</i>	<b>GvHD</b>	<i>Graft versus Host Disease</i>
<b>CML</b>	Chronisch myeloische Leukämie	<b>h</b>	Hour/Stunde
<b>CPAP</b>	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>	<b>HLA</b>	Humanes Leukozyten Antigen
<b>d</b>	Day/Tag	<b>HTLV</b>	Humanes T- Lymphotropes Virus
<b>df</b>	<i>Degrees of freedom</i>	<b>ICU</b>	<i>Intensive care unit</i>
<b>dl</b>	Deziliter	<b>kg</b>	Kilogramm
<b>DRM</b>	<i>Disease related mortality</i>	<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>ED</b>	Erstdiagnose	<b>l</b>	Liter
		<b>M.</b>	Morbus
		<b>MALT</b>	<i>Mucosa associated lymphoid tissue</i>

<b>MAP</b>	<i>Mean arterial pressure</i>	<b>PBSCT</b>	<i>Peripheral blood stem cell transplantation</i>
<b>MDS</b>	Myelodysplastisches Syndrom	<b>PICTO</b>	<i>Prediction of Intensive Care Treatment Outcome</i>
<b>mEq</b>	Milliequivalent	<b>Reg. K.</b>	Regressionskoeffizient
<b>mg</b>	Milligramm	<b>SAPS</b>	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
<b>min</b>	Minute	<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>ml</b>	Milliliter	<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure-Assement</i>
<b>MM</b>	Multiples Myelom	<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule	<b>STX</b>	Stammzelltransplantation
<b>mmol</b>	Millimol	<b>TISS</b>	<i>Therapeutic Intervention Scoring System</i>
<b>µl</b>	Mikroliter	<b>VOD</b>	<i>Veno occlusive disease</i>
<b>µg</b>	Mikrogramm	<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>N</b>	Anzahl	<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem
<b>NK</b>	Natürliche Killerzelle	<b>°C</b>	Grad Celcius
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin Lymphom		
<b>PaO<sub>2</sub>/pO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck		
<b>PaCO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxidpartialdruck		

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Einführung	1
1.2	Scoringsysteme auf der Intensivstation	3
1.2.1	Entwicklung, Herkunft und Einsatzbereiche	3
1.2.2	Verschiedene Scoringsysteme im Vergleich	4
<b>2</b>	<b>ZIELE DER ARBEIT</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>10</b>
3.1	Erfassungszeitraum und Patientenkollektiv	10
3.2	Datenerhebung	10
3.3	Ausschlusskriterien	10
3.4	FiO <sub>2</sub> - Berechnung	11
3.5	Invasive Beatmung und Gabe von Vasopressoren	11
3.6	Einteilung Non-Hodgkin Lymphome	12
3.7	Definition von Organdysfunktionen	13
3.8	Erhebung der Prognosescores	13
3.8.1	APACHE II Score	14
3.8.2	SAPS II	16
3.8.3	SOFA Score	19
3.9	Statistik	20
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>22</b>
4.1	Deskriptive Statistik	22
4.1.1	Demographische Daten	22
4.1.2	Diagnosen	24
4.1.3	Remissionsstatus	26
4.1.4	Überweisungsgrund	28
4.1.5	Klinische Parameter	29
4.1.6	Behandlungsmaßnahmen auf der Intensivstation	30
4.1.7	Organdysfunktionen	33
4.2	Überleben	34
4.2.1	Univariate Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Überleben	35
4.2.2	Multivariate Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Intensivstations- Überleben	49
4.3	Detaillierte Betrachtung der Prognosescores	53
4.3.1	Deskriptive Statistik	53
4.3.2	Interferenzstatistik	54
4.4	Subpopulation: Stammzelltransplantierte Patienten	67
4.4.1	Deskriptive Statistik	67
4.4.2	Interferenzstatistik	68
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>77</b>
5.1	Gesamtüberleben und unabhängige Einflussfaktoren	77
5.2	Scoringsysteme als Prädiktoren der Mortalität	82
5.2.1	Der APACHE II Score: Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur	83

5.2.2	Der SAPS II: Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur .....	85
5.2.3	Der SOFA Score: Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur .....	86
5.2.4	Limitationen der Scoringsysteme .....	88
5.2.5	PICTO Score .....	89
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>98</b>
8.1	Abbildungsverzeichnis .....	98
8.2	Tabellenverzeichnis.....	99
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>102</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung

Patienten mit hämatologischen Malignomen auf der Intensivstation stellen aufgrund ihrer oftmals als sehr schlecht eingestuften Überlebensprognose [1-6] ein besonderes Patientenkollektiv dar.

Im Rahmen ihrer Grunderkrankung werden diese Patienten häufig zytotoxisch und immunsuppressiv behandelt. In Folge dieser Behandlung kommt es häufig zu lebensbedrohlichen Komplikationen, überwiegend auf dem Boden einer Infektion. Diese Komplikationen in Kombination mit einem malignen hämatologischen Leiden, machen oftmals eine Verlegung auf die Intensivstation notwendig. Nicht immer ist diese Verlegung für die behandelnden Ärzte eine einfache Entscheidung. Es stellt sich den Verantwortlichen oft die Frage, ob der Patient von einer intensivierten Therapie profitieren wird, oder ob ein palliatives bzw. nicht intensivmedizinisches Behandlungskonzept eher im Sinne des Patienten liegt.

In den frühen neunziger Jahren wurde die Prognose bei hämatologischen Neoplasien mit lebensbedrohlichen Komplikationen als so schlecht angesehen, dass eine Verlegung auf die Intensivstation in der Regel lediglich für postoperative Überwachungen stattfand. Eine Verlegung aufgrund akuter Behandlungskomplikationen, wie der Sepsis wurde oftmals abgelehnt.

Diese Entscheidungen fußten auf zahlreichen Studien, die das Überleben dieser Patientengruppen untersuchten [1-3, 7-26]. In einer der ersten Studien zu diesem Thema aus dem Jahre 1988 starben 47 von insgesamt 60 hämatologischen Patienten (78,33%) im Krankenhaus, nachdem sie auf die Intensivstation überwiesen wurden [1]. Auch weitere, folgende Studien beschrieben ähnlich schlechte Überlebensraten. Bis zum Jahre 2000 lagen die Krankenhaus-Mortalitätsraten dabei meistens zwischen 57% bis 96% [2-6].

Nach 2000 erschienen eine Reihe von Publikationen, die ein zunehmend besseres Outcome für diese Patientengruppe aufführen [21, 22, 27-30]. Diese

Entwicklung setzt sich bis in die jüngste Zeit fort. So dokumentierte Azoulay et al eine Intensivstation-Überlebensrate von 72,4% bei hämatologischen Patienten, in einer prospektiven Multi-Center Studie, die 17 Intensivstationen in Frankreich und Belgien im Zeitraum Januar 2010 - Mai 2011 einschloss [29].

Nichtsdestotrotz konnte auch in den Studien, die ein verbessertes Outcome beschrieben, wiederholt bestätigt werden, dass spezifische Subgruppen des Patientenkollektives der hämatologischen Patienten auf Intensivstation eine signifikant schlechtere Überlebensstatistik hatten als andere. So zeigte sich, dass Patienten, bei denen eine maschinelle Beatmung oder eine Behandlung mittels Vasopressoren während des Intensivaufenthaltes notwendig wurde, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten [1, 5, 7, 9, 21, 23, 29, 31]. Auch eine stattgefundene allogene Blutstammzelltransplantation [20, 31], das Vorliegen eines Multi-Organ-Versagens [3, 17, 20, 23, 32] und eine Neutropenie [1, 16, 19, 32], erwiesen sich regelhaft als prognostisch ungünstig. Eine Reihe allgemeiner prognostischer Bewertungssysteme, wie der *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) Score [1, 12, 16, 23] und der *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) [4, 16, 17, 21, 31] wurden für Patienten mit hämatologischen Neoplasien ebenfalls als prognostisch aussagekräftig beschrieben.

Andere Faktoren, wie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens auf Intensivstation [21, 23], das Auftreten eines Leberversagens [17, 23], das Vorliegen einer *Graft vs. Host-Disease* (GvHD) [24] und ein hohes Alter [12, 14] zeigten in einzelnen Arbeiten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Die Veränderungen der Überlebensraten auf Intensivstation, als auch die Einflussfaktoren hierauf, werden auch heute kontinuierlich erfasst und neu bewertet. Damit können neben der Qualitätskontrolle in der Hämatologie und der Intensivmedizin auch eine sich den verändernden Behandlungsmöglichkeiten anpassende Prognoseabschätzung und neue Wichtungen von Risikofaktoren realisiert werden. Auch standortspezifische Einflüsse, wie Aufnahme- und Verlegungskriterien, sowie spezifische Charakteristika des Patientenkollektives können das Überleben von Patienten

mit hämatologischen Neoplasien auf Intensivstation maßgeblich beeinflussen. Damit ist nicht nur die Bewertung longitudinaler, zeitabhängiger Veränderungen, sondern auch eine zentrumsbezogene Darstellung des Überlebens und der Überlebenseinflüsse sinnvoll. Beide Motivationen veranlassten uns eine aktuelle Evaluation des klinischen Verlaufs hämatologischer Patienten auf der Intensivstation am Universitätsklinikum Düsseldorf durchzuführen.

## **1.2 Scoringssysteme auf der Intensivstation**

### **1.2.1 Entwicklung, Herkunft und Einsatzbereiche**

Scoringssysteme zur Beschreibung der Erkrankungsschwere von Patienten auf Intensivstationen wurden seit den 1980ern entwickelt [33, 34].

Eine Einschätzung und Validierung der prognostischen Qualität von Scoringssystemen erfolgt durch den Vergleich der Vorhersage des Scores mit der tatsächlich eingetretenen Mortalitätsrate des Patientenkollektives. Je höher die Übereinstimmung, desto größer die prognostische Qualität des Scores [35]. In dieser Studie soll unter anderem eine solche Validierung für verschiedene Scoringssysteme anhand eines hämatologischen Patientenkollektivs an der Universitätsklinik Düsseldorf stattfinden.

Die ursprüngliche Idee zur Einführung von Scoringssystemen auf der Intensivstation bestand darin, den häufig sehr komplizierten Erkrankungsstatus von Intensivpatienten möglichst einfach und objektiv zu beschreiben. Das Zuordnen eines Punktwertes auf einer eindimensionalen Skala nach festgelegten Richtlinien, soll subjektive Einflüsse auf die Bewertung eliminieren [35-37].

Durch die Transformation von meist komplizierten Krankheitszuständen in objektiv berechnete Punktwerte, kann die Erkrankungsschwere einfach und schnell charakterisiert und kategorisiert werden. So können prognostische Scores helfen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer intensivmedizinischen Behandlung profitieren können [36].

Scoringsysteme können auch für die Abschätzung des personellen und apparativen Behandlungsaufwandes eingesetzt werden. Ein gutes Beispiel hierfür ist der TISS-28 (*Therapeutic Intervention Scoring System*) von Reis Miranda et al. [38]. Dieser Score wird heutzutage überwiegend zur Ressourcenbestimmung auf Intensivstationen genutzt [39, 40]. Außerdem bildet er zusammen mit dem *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II die Basis für die Berechnung der Aufwandspunkte intensivmedizinischer Behandlungen in Deutschland.

Die Vergleichbarkeit von Behandlungsergebnissen von Intensivstationen an verschiedenen Standorten ist ein weiteres Einsatzgebiet von Scoringsystemen. Beispielsweise verglichen Knaus et al. 42 unterschiedliche Intensivstationen in den USA [41]. Die Mortalitätsrate der verschiedenen Intensivstationen schwankte dabei zwischen 6,4% und 40,0%. Mithilfe der Anwendung des *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II Scoringsystems [42] konnte gezeigt werden, dass diese großen Schwankungen nicht etwa auf unterschiedliche Behandlungsqualitäten zurückzuführen waren, sondern auf die Erkrankungsschwere der Patienten bei Aufnahme.

Auch in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs von Patienten und bei Therapieentscheidungen werden Scoringsysteme eingesetzt [42, 43]. So koppelte die Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde (FDA) in den USA nach der Auswertung einer randomisierten Doppelblindstudie aus 2001 [44] die Indikation für den Einsatz von aktiviertem Protein C an einen APACHE II Score  $\geq 25$  Punkten [43].

## **1.2.2 Verschiedene Scoringsysteme im Vergleich**

Seit den ersten prognostischen Scoringsystemen aus 1980 wurden eine Vielzahl weiterer Bewertungssysteme entwickelt und vorgestellt. Es findet jedoch nur eine Minderheit dieser Scores im klinischen Alltag Anwendung.

Unterschiedliche Scores setzen dabei auf unterschiedliche Parameter, die in die Berechnung einfließen. Miteinbezogen werden häufig patientenbezogene

Parameter wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen, Laborparameter, therapeutische Maßnahmen und die Art des Grundleidens [34].

In dieser Studie wurden drei der wichtigsten und am häufigsten eingesetzten Scoringsysteme auf Intensivstationen untersucht.

### **1.2.2.1 APACHE II Score**

Der APACHE II Score [45] ist der bis heute am häufigsten angewendete Prognosescore weltweit [46]. Er entstand als Weiterentwicklung aus dem ersten Scoringsystem für die Intensivstation, dem APACHE Score von Knaus et al. aus dem Jahre 1981 [47]. Ziel der Weiterentwicklung war es, einen einfacheren, prognostisch exakteren und klinisch besser anwendbaren Score zu erstellen. So werden in der aktualisierten Version nur zwölf anstatt der ursprünglichen 34 physiologischen Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation erhoben.

Der APACHE II Score besteht aus drei Teilen:

1. *Acute Physiology Score (APS)*: zwölf physiologische Parameter
2. Altersbezogener Score
3. Score für chronische Erkrankungen (z.B. Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz mit chronischer Dialyse, Immunsuppression etc.)

Der APACHE II Score wurde seit seiner Veröffentlichung in vielen Studien validiert. Der Score zeigte meist eine gute Diskrimination zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Patienten auf der Intensivstation für viele verschiedene Patientengruppen [48-50]. Auch für hämatologische Patienten konnte der APACHE II Score oft gute Voraussagen bezüglich der Mortalitätsrate machen [1, 12, 16, 23].

### **1.2.2.2 SAPS II**

Le Gall et al. präsentierten 1983 den SAPS [51]. Dieses neue Bewertungssystem war eine verkürzte Version des ersten APACHE Scores von Knaus et al. [47]. Le

Gall konnte zeigen, dass trotz einer Reduktion von 34 Parametern im APACHE Score auf nur 16 Parameter im SAPS eine vergleichbare gute Vorhersage der Mortalität erreicht wurde [51]. Der SAPS war vor nach seiner Einführung vor allem auf französischen und anderen europäischen Intensivstationen weit verbreitet [46].

1991 publizierten Le Gall et al. eine verbesserte Version des SAPS, den SAPS II [52]. Dieser wurde in einer großen internationalen Multicenter-Studie mit 13152 Patienten entwickelt und ist der am weitesten verbreitete Intensivscore in Europa [53]. Die Aufnahmediagnose geht nicht in die Berechnung des Scores ein. Die Autoren hoben dies als besonders sinnvoll hervor, da die Aufnahmediagnose auf Intensivstation durch Multiorganbeteiligung oftmals schwierig zu definieren sei [52].

Die Berechnung des SAPS II setzt sich aus vier Teilen zusammen:

1. zwölf physiologische Parameter (Herzfrequenz, Bilirubin, Kalium etc.)
2. Alter bei Aufnahme
3. Aufnahmegrund auf Intensivstation (internistisch, Notfall OP, geplante OP)
4. drei chronische Grunderkrankungen (AIDS, hämatologisches Malignom, metastasierender Tumor)

Auch aus dem SAPS II kann wie aus dem APACHE II Score die Mortalitätsrate mathematisch hergeleitet werden.

Castella et al. verglichen 1995 den SAPS II mit dessen Vorgänger, dem SAPS. Sie stellten fest, dass die aktualisierte Version eine bessere Vorhersage der Mortalitätsrate ermöglichte. Außerdem wurde in dieser Studie erneut bestätigt, dass der SAPS II und APACHE II Score jeweils eine gute Diskrimination von Überlebenden und Nicht-Überlebenden auf der Intensivstation lieferten [46].

### **1.2.2.3 SOFA (*Sequential Organ Failure-Assesment*) Score**

Der SOFA Score wurde erstmals 1994 im Rahmen eines Treffens der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) in Paris vorgestellt [54].

Das Ziel der Konferenz war es, ein Scoringssystem zu entwickeln, das das Ausmaß von Organdysfunktionen bei Sepsispatienten objektiv bestimmt. Ursprünglich stand SOFA für „*Sepsis related Organ Failure-Assesment*“. Da der SOFA Score jedoch nicht ausschließlich für Patienten mit Sepsis gute Ergebnisse lieferte, wurde er später in „*Sequential Organ Failure Assessment Score*“ umbenannt [55].

Der SOFA Score sollte das Verständnis der Entwicklung von Organdysfunktionen verbessern und den Einfluss von neuen Therapien auf Organdysfunktionen beschreiben [54]. Von den Entwicklern des SOFA Scores wurde betont, dass der Score nicht geeignet sei, die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten zu prognostizieren. Er beschreibe lediglich die Funktion von Organsystemen. Somit wurde mit diesem Score die Morbidität und nicht die Mortalität in den Mittelpunkt gestellt. Ein wesentlicher Vorteil des SOFA Scores gegenüber anderen zuvor entwickelten Scoringssystemen sollte sein, dass der SOFA Score aufgrund seiner nur sechs zu bestimmendem Parameter einfach zu berechnen war. Dadurch erwies sich der Score auch als gut geeignet für Verlaufsbeurteilung [54].

Die sechs Parameter des SOFA Scores spiegeln sechs Organsysteme wider.

1. Lunge: Bestimmung des  $P_{aO_2}$  (Sauerstoffpartialdruck)/ $F_iO_2$  (inspiratorische Sauerstoffkonzentration) Verhältnisses
2. Blut und Gerinnung: Bestimmung der Thrombozytenzahl
3. Leber: Bestimmung des Bilirubinwertes
4. Kardiovaskuläres System: Bestimmung des Blutdrucks und Einsatz von Katecholamine
5. Zentrales Nervensystem: Bestimmung des *Glasgow Coma Scale* (GCS)
6. Nieren: Bestimmung des Kreatininwertes und der renalen Ausscheidung

1996 konnte Vincent et al. anhand einer retrospektiven Studie mit 1643 Patienten zeigen, dass steigende SOFA Score Werte für jedes einzelne

Organsystem mit einer steigenden Mortalität in dem untersuchten Patientenkollektiv verbunden waren [54]. In einer prospektiven multizentrischen Studie mit 1449 Patienten konnte Vincent et al. zwei Jahre später erneut eine Korrelation zwischen hohen SOFA Score Werten und erhöhten Mortalitätsraten feststellen [55].

Auch an dem Standort unserer Studie, wurde bereits die Aussagekraft des SOFA Scores evaluiert. Neumann et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie die Korrelation des SOFA Scores mit der Mortalität von Patienten, die eine Blutstammzelltransplantation erhalten hatten. In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Assoziation zwischen hohen SOFA Score Werten und der Mortalitätsrate der transplantierten Patienten vorlag [56].

Eine detaillierte Beschreibung der Erfassung und Berechnung der einzelnen Scores erfolgt im Methodenteil dieser Arbeit.

## **2 ZIELE DER ARBEIT**

Der Behandlungserfolg bei intensivmedizinischen Patienten kann von zahlreichen Faktoren beeinflusst werden, die nicht ausreichend von Prognosescores erfasst werden. Die Heterogenität des Erkrankungsspektrums, demografische Parameter und die personelle und technische Ausstattung der Intensivstationen können beispielsweise Einfluss auf den Behandlungserfolg haben. Daher ist die Evaluation prognostischer Systeme für den eigenen Behandlungsstandort wichtig [34]. Unsere Studie hat das Ziel, das Überleben von Patienten mit hämatologischen Neoplasien, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, an unserem Zentrum zu untersuchen. Zudem sollen die drei am häufigsten verwendeten Scoringssysteme in der Intensivmedizin (SAPS II, APACHE II, SOFA) für diese Patientengruppe an unserem Standort validiert werden. Die Ergebnisse der Betrachtung speziell des SOFA Scores, werden mit vorliegenden historischen Daten aus unserem Zentrum von Neumann et al [56] verglichen. Ferner sollen alle erhobenen klinischen Parameter unabhängig von ihrem Einsatz in den genannten Scoringssystemen in Bezug auf ihre prognostische Bedeutung für unsere Patienten neu bewertet werden. Wir möchten mit Hilfe unserer Ergebnisse zu einer standortspezifischen Beschreibung der Behandlungsqualität bei einer lebensbedrohlich erkrankten Patientengruppe gelangen und Werkzeuge für die Prognoseabschätzung prüfen und ggf. neu entwickeln.

## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 Erfassungszeitraum und Patientenkollektiv

Der Erfassungszeitraum der retrospektiven Studie erstreckte sich vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2013. Das Patientenkollektiv wurde anhand zweier Kriterien bestimmt:

1. Die Patienten litten an einer malignen **hämatologischen Grunderkrankung** und wurden in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt.
2. Die Patienten hatten innerhalb des Erfassungszeitraums einen **Aufenthalt auf der Intensivstation**.

Insgesamt wurden 228 Patienten in die Studie eingeschlossen.

### 3.2 Datenerhebung

Die Patientendaten stammen vornehmlich aus zwei Quellen. Patientenstammdaten und ein Großteil der Laborparameter wurden aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem der Universitätsklinik Düsseldorf erhoben. Den Intensivstationsaufenthalt betreffende Parameter, wie z.B. Blutgasanalysen, spezielle physiologische Parameter und Details zur Beatmung und Medikation wurden aus den Patientenakten bezogen. Sämtliche Daten wurden tabellarisch in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel) zusammengetragen.

Ein Ethikvotum liegt vor unter der Studiennummer 4709.

### 3.3 Ausschlusskriterien

Bei Patienten mit mehreren Aufenthalten auf der Intensivstation während des Studienzeitraums wurde nur der erste Aufenthalt für die Datenerhebung berücksichtigt.

Kurzaufenthalte auf der Intensivstation mit einer Dauer von unter 24 Stunden wurden nicht berücksichtigt. Ausgenommen von dieser Regel waren Patienten, die innerhalb von 24 Stunden auf der Intensivstation verstorben sind.

### **3.4 FiO<sub>2</sub>- Berechnung**

Für eine bessere Oxygenierung des Blutes bei respiratorischer Insuffizienz wird Patienten auf der Intensivstation häufig über eine Sauerstoffmaske oder eine Nasenbrille reiner Sauerstoff zugeführt. Die Berechnung der inspiratorischen Sauerstofffraktion ist unter diesen Umständen nicht exakt möglich. Anhand der Formel „ $FiO_2 = 0,2 + Flow * 0,04$ “ [57] bestimmten wir die inspiratorische Sauerstofffraktion näherungsweise. Ein Wert von 0,6 kann mittels einfacher Oxygenierungsmaßnahmen wie Nasenbrillen oder Sauerstoffmasken nicht überschritten werden [57].

### **3.5 Invasive Beatmung und Gabe von Vasopressoren**

Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Intubation erfolgreich extubiert wurden, erfassten wir in unseren Daten als nicht intubiert. Eine Intubationszeit von weniger als 24 Stunden wurde nur erfasst, falls der Patient in dieser Zeitspanne verstarb. Die invasive Beatmung eines Patienten wurde nur dann als unterbrochen gewertet, wenn die Unterbrechung über 24 Stunden andauerte.

Die Applikation von Vasopressoren wurde erfasst, falls der Patient Vasopressoren für länger als zwölf Stunden erhalten hat oder innerhalb der ersten zwölf Stunden der Applikation verstarb. Patienten, die einen kurzfristigen Bedarf für Vasopressoren hatten (<12 Stunden), erfassten wir als nicht mit Vasopressoren behandelt. Die Vasopressoren Gabe wurde nur als unterbrochen gewertet, falls die Unterbrechung für über 24 Stunden andauerte.

### 3.6 Einteilung Non-Hodgkin Lymphome

Die Einteilung der Non-Hodgkin Lymphome unseres Patientenkollektives erfolgte nach dem Schema der Tabelle 1 basierend auf Hiddemann et al. [58].

B-Zell-Ursprung	T-Zell-Ursprung
<b>I. Indolente Lymphome (<i>low risk</i>)</b>	
Chronische lymphozytische Leukämie/ lymphozytisches Lymphom	Leukämie großer granulärer Lymphozyten, vom T- und NK- Zell Typ
Lymphoplasmozytisches Lymphom/Immunozytom/Morbus Waldenström	Mycosis fungoides/Sézary Syndrom
Haarzell-Leukämie	"smoldering" und chronische adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (HTLV+)
Splenisches Marginalzonenlymphom	
Marginalzonen- Lymphom a. Extranodales (MALT-B-Zell Lymphom) b. Nodal (monozytoid)	
Follikelzentrums-Lymphom/follikulär, Grad I	
Follikelzentrumslymphom/follikulär, Grad II	
<b>II. Aggressive Lymphome (<i>intermediate risk</i>)</b>	
Prolymphozytenleukämie	Prolymphozytenleukämie
Plasmozytom/Multiples Myelom	Peripheres T-Zell Lymphom, nicht spezifiziert
Mantelzell-Lymphom	Angioimmunoblastisches Lymphom
Follikelzentrums-Lymphom/follikulär, Grad III	Angiozentrisches Lymphom
Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom	Intestinales T-Zell Lymphom
Primäres mediastinales (thymisches) B- großzelliges Lymphom	Anaplastisches großzelliges Lymphom (T- und Null Zell Typ)
Hochmalignes B-Zell Lymphom, Burkitt-ähnlich	
<b>III. Sehr aggressive Lymphome (<i>high risk</i>)</b>	
Vorläuferzell B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie	Vorläuferzell T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie
Burkitt-Lymphom/akute B-Zell Leukämie	Adultes T-Zell Lymphom/Leukämie
Plasmazell-Leukämie	

**Tabelle 1 Einteilung der Non-Hodgkin Lymphome basierend auf Hiddemann et al. [58].**  
NK = Natürliche Killerzelle, HTLV = Humanes T-Lymphotropes Virus, MALT = Mucosa associated lymphoid tissue,

### 3.7 Definition von Organdysfunktionen

Wir definierten Grenzwerte für eine Dysfunktion bezogen auf das jeweilige Organsystem. Diese Grenzwerte sind in Tabelle 2 dargestellt. Es wurde jeweils dokumentiert, ob diese Grenzwerte innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation überschritten wurden.

Organsystem	Grenzwerte für Organdysfunktion
<b>Respiratorisches System</b>	Invasive Beatmung oder CPAP Beatmung $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg Atemfrequenz $> 35x/min$ $< 5x/min$ $PaO_2$ unter 50mmHg $PaCO_2$ über 50mmHg Überweisungsgrund: respiratorisches Versagen
<b>Kardiovaskuläres System</b>	Bedarf für Vasopressoren Cardialer Überweisungsgrund $MAP < 50$ mmHg
<b>Niere</b>	Serum Kreatinin $\geq 2mg/dl$ Urinmenge $\leq 500ml/24h$
<b>Leber</b>	Bilirubin $\geq 4$ mg/dl

**Tabelle 2 Grenzwerte für Organdysfunktionen.** CPAP = Continuous Positive Airway Pressure,  $PaO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $FiO_2$  = inspiratorische Sauerstoffkonzentration,  $PaCO_2$  = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, MAP = Mean arterial pressure, mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, min = Minute, mg = Milligramm, dl = Deziliter, ml = Milliliter, h = Stunde

### 3.8 Erhebung der Prognosescores

Die für die Scoreberechnungen von APACHE II, SAPS II und SOFA wurden die erforderlichen Parameter der ersten 24 bzw. 48 Stunden auf der Intensivstation herangezogen. Bei den Berechnungen der Scores wurden innerhalb der genannten Zeiträume die ungünstigsten Parameterwerte eingesetzt. Die Berechnung der Gesamtscores erfolgt durch Addition der Punktzahlen der jeweiligen Einzelparameter und ist unten für jeden Score beschrieben.

Die für alle Scores notwendige Erhebung des Glasgow Coma Scale (GCS) gestaltete sich als schwierig, da durch Sedierung und Intubation der Patienten oftmals eine genaue Bestimmung nicht möglich ist. Wie andere Arbeitsgruppen

[59-61] auch, entschlossen wir uns dazu, den GCS jedes Patienten auf 15 (unbeeinträchtigt) festzulegen.

### 3.8.1 APACHE II Score

Der APACHE II Score kann Werte zwischen Null und 71 annehmen. Die Berechnung des Scores gliedert sich in drei Teile.

#### 1. Acute Physiology Score

Für die Ermittlung des APS werden den zwölf Einzelparametern eine Punktzahl von null bis vier zugeordnet. Es wird dabei eine Abweichung nach oben (z.B. +4) von einer Abweichung nach unten (z.B. -4) unterschieden. Die genaue Vergabekriterien der Punkte sind in Tabelle 3 nach Knaus et al. [45] dargestellt.

		Abweichung nach oben				0	Abweichung nach unten			
Erhobene Werte	Punkte	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatur rektal (°C)		≥ 41	39 - 40,9		38,5- 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	≤ 29,9
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)		≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
Herzfrequenz/min		≥ 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
Atemfrequenz/min <sup>1)</sup>		≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
Oxygenierung <sup>2)</sup>		≥ 500	350 - 499	200 - 349		<200 > 70				
a) AaDO <sub>2</sub>										
b) PaO <sub>2</sub>						> 70	61 - 70		55 - 60	< 55
pH arteriell		≥ 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33- 7,49		7,25- 7,32	7,15- 7,24	< 7,15
Na <sup>+</sup> (mmol/l)		≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
K <sup>+</sup> (mmol/l)		≥ 7	6,6 - 6,69		5,5 - 5,59	3,5 - 5,4	3,0 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Kreatinin <sup>3)</sup> (mg/dl)		≥ 3,5	2,0 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Hämatokrit (%)		≥ 60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Leukozyten/μl (x1000)		≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
<b>Glasgow Coma Scale</b>		Punkte = 15 - aktueller GCS								

**Tabelle 3** Tabelle zur Berechnung des *Acute Physiology Score* des *APACHE II Scores* nach Knaus et al. [45]. <sup>1)</sup> = invasiv beatmet oder Spontanatmung, <sup>2)</sup> Wenn der FiO<sub>2</sub> ≥ 0,5, dann ist die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO<sub>2</sub>) zu berücksichtigen. Wenn der FiO<sub>2</sub> <0,5 ist, wird der arterielle Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>) berücksichtigt, <sup>3)</sup> = Bei akuten Nierenversagen müssen die Punkte verdoppelt werden, °C = Grad Celsius, mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, min = Minute, AaDO<sub>2</sub> = Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz, PaO<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck, mmol = Millimol, l = Liter, mg = Milligramm, dl = Deziliter, μl = Microliter, GCS = Glasgow Coma Scale, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

## 2. Altersbezogener Score

In diesem Teil des APACHE II Scores können gemäß Tabelle 4 null bis sechs Punkte vergeben werden.

Alter in Jahren	Punkte
≤ 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 - 74	5
≥ 75	6

**Tabelle 4** Tabelle zur Berechnung des altersbezogenen Scores des APACHE II Scores.

## 3. Score für chronische Krankheiten

Im dritten Teil werden der Immunstatus und Organfunktionen des Patienten sowie der Operationsstatus erfasst.

Alle in dieser Studie betrachteten Patienten litten an hämatologischen Neoplasien und wiesen eine Beeinträchtigung des Immunsystems auf. Daher erhielt jeder Patient hier 5 Punkte.

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	Organinsuffizienz oder Immunschwäche	5
	Immunkompetent und ohne Organsinsuffizienz	0
Nach Notfall OP	Organinsuffizienz oder Immunschwäche	5
	Immunkompetent und ohne Organsinsuffizienz	0
Nach elektiver OP	Organinsuffizienz oder Immunschwäche	2
	Immunkompetent und ohne Organsinsuffizienz	0

**Tabelle 5** Tabelle zur Berechnung des Scores für chronische Krankheiten des APACHE II Scores

Der APACHE II Score zählt zu den prognostischen Scoringsystemen. Damit ermöglicht er die Berechnung einer Mortalitätsprognose. Die hierfür benötigte mathematische Gleichung wurde von Knaus et al. entwickelt [45]:

$$x = -3,517 + (0,146 * APACHE II Punktzahl) + 0,603 (falls Notfall OP) \\ + \text{Überweisungsgrund Gewichtung}$$

Einsetzen von  $x$  in:

$$R (\text{Mortalität in } \%) = \frac{e^x}{1 + e^x} * 100$$

Die in der Gleichung aufgeführte Gewichtung des Überweisungsgrundes wurde aus dem Originalartikel von Knaus et al. entnommen [45].

### **3.8.2 SAPS II**

Im Rahmen des SAPS II können null bis maximal 163 Punkte vergeben werden. Die Berechnung des Scores gliedert sich in vier Abschnitte. Folgende Tabellen zur Berechnung des SAPS II basieren auf Le Gall et al. [52].

#### **1. Physiologische Parameter**

Für die Ermittlung dieses Teils des SAPS II können maximal 13 Punkte vergeben werden. Die genaue Vergabe der Punkte ist in Tabelle 6 dargestellt.

Punkte	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz/min	70-119		40-69		120-159			≥160			<40		
Systolischer Blutdruck (mmHg)	100-199		≥200			70-99							<70
Körpertemp. (°C)	<39			≥39									
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)							≥200		100- <200		<100		
Urinmenge (l/d)	≥1,0				0,5- <1,0						<0,5		
Harnstoff (g/l)	<0,6						0,6- <1,8			≥1,8			
Leukozyten/μl (x1000)	1,0-20			≥20								<1,0	
Kalium (mmol/l)	3,0- <5,0			≥5,0 <3,0									
Natrium (mmol/l)	125- <145	≥145				<125							
Bikarbonat (mmol/l)	≥20			15 - <20			<15						
Bilirubin (mg/dl)	<4				4- 5,9				≥6				

**Tabelle 6** Tabelle zur Punktevergabe für physiologische Parameter zur Berechnung des SAPS II. min = Minuten, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, Körpertemp. = Körpertemperatur, °C = Grad Celsius, l = Liter, d = Tag, g = Gramm, μl = Mikroliter, mmol = Millimol, mg = Milligramm, dl = Deziliter

## Alter

In diesem Teil des SAPS II können 0 bis 18 Punkte verteilt werden. Die Verteilung ist in Tabelle 7 dargestellt.

Alter in Jahren	Punkte
< 40	0
40 - 59	7
60 - 69	12
70 - 74	15
75 - 79	16
≥ 80	18

**Tabelle 7** Tabelle zur Berechnung des altersbezogenen Scores des SAPS II.

## Aufnahmegrund

In diesem Teil des SAPS II können null bis acht Punkte verteilt werden. Die Verteilung ist in Tabelle 8 dargestellt.

Aufnahmegrund	Punkte
geplant chirurgisch	0
Internistisch	6
ungeplant chirurgisch	8

**Tabelle 8** Tabelle zur Punktevergabe bezüglich des Aufnahmegrundes zur Berechnung des SAPS II.

## Chronische Grunderkrankung

In diesem Teil des SAPS II können gemäß Tabelle 9 neun bis 17 Punkte verteilt werden. Es darf nur jeweils die chronische Grunderkrankung mit der höchsten Punktzahl berechnet werden. Da das Patientenkollektiv ausschließlich aus hämatologischen Patienten besteht und kein AIDS Fall bekannt war, vergaben wir in dieser Kategorie stets zehn Punkte.

Chronische Grunderkrankung	Punkte
metastasierende Neoplasie	9
hämatologische Neoplasie	10
AIDS	17

**Tabelle 9** Tabelle zur Punktevergabe bezüglich chronischer Grunderkrankungen zur Berechnung des SAPS II.

Auch der SAPS II zählt zu den prognostischen Scoringsystemen und erlaubt somit eine Aussage über das Mortalitätsrisiko der Patienten. Die folgende mathematische Formel zur Berechnung der Prognose stammt von Le Gall et al. [52].

$$x = -7,7631 + 0,0737 * SAPS II Score + 0,9971 * \ln (SAPS II Score + 1)$$

Einsetzen von  $x$  in:

$$R (Mortalität in \%) = \frac{e^x}{1 + e^x}$$

### 3.8.3 SOFA Score

Der SOFA Score gehört zu den deskriptiven Scoringsystemen und besteht aus sechs Parametern, die jeweils den Zustand eines Organsystems widerspiegeln. Pro Parameter bzw. Organsystem können dabei 0 bis 4 Punkte verteilt werden. Die genaue Aufteilung der Punkte ist in Tabelle 10 beschrieben und basiert auf Vincent et al. [54].

Organsystem	Parameter	1	2	3	4
Lunge	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	< 400	< 300	< 200	< 100
				mit Beatmung	mit Beatmung
Gerinnung	Thrombozyten/μl (x1000)	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber	Bilirubin (mg/dl)	1,2- 1,9	2,0- 5,9	6,0- 11,9	> 12,0
Kardio- vaskuläres System	MAP oder Dosis Vasopressoren <sup>1)</sup>	MAP < 70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin	Dopamin > 5 od. Epinephrin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Epinephrin > 0,1
ZNS	GCS	13- 14	10- 12	6- 9	< 6
Niere	Kreatinin (mg/dl) oder Urinmenge (ml/d)	1,2- 1,9	2,0 -3,4	3,5- 4,9 oder < 500	> 5,0 oder < 200

**Tabelle 10** Tabelle zur Berechnung des SOFA Scores. PaO<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstoffkonzentration, mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, μl = Mikroliter, mg = Milligramm, dl = Deziliter, MAP = mean arterial pressure, GCS = Glasgow Coma Scale, ml = Milliliter, d = Tag, μg = Mikrogramm, kg = Kilogramm,  
<sup>1)</sup> Vasopressorendosis in μg/kg/min

### 3.9 Statistik

Die Daten wurden mit dem Programm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 22.0 für Mac OS X analysiert.

Signifikanztests wurden bei gerichteten Hypothesen einseitig, bei ungerichteten Hypothesen zweiseitig durchgeführt. Bei allen verwendeten parametrischen Tests wurden die jeweiligen Voraussetzungen (z.B. Normalverteilung oder Varianzhomogenität der Daten) mit den entsprechenden Tests (Kolmogorov-Smirnov-Test, Levene-Test) geprüft. Zwecks der besseren Lesbarkeit werden diese Ergebnisse aber nur dann berichtet, wenn Voraussetzungen grob verletzt und Konsequenzen daraus gezogen wurden (z.B. Anwendung nicht parametrischer Tests).

Die Daten intervallskalierter Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Ordinalskalierte Daten wurden anhand des Medians beschrieben.

Bei intervallskalierten, normalverteilten Daten wurden Mittelwertsunterschiede anhand des t-Tests analysiert. Lag keine Normalverteilung vor oder waren die Daten nur ordinalskaliert, analysierten wir Mittelwertsunterschiede anhand des Mann-Whitney U-Tests.

Zusammenhänge zwischen nominal- und ordinalskalierten Daten wurden mittels Kreuztabellen und dem  $\chi^2$ -Test überprüft. Falls die erwartete Häufigkeit mehrerer Zellen bei unter 5 lag wurde der exakte Test nach Fischer angewandt.

Einflüsse von nominal- oder ordinalskalierten Variablen auf das kumulative Überleben der Patienten wurden anhand des Log rank Tests analysiert.

Die multivariate Datenanalyse wurde mittels einer binär logistischen Regression durchgeführt. Es wurde anhand des Einschluss Verfahrens vorgegangen.

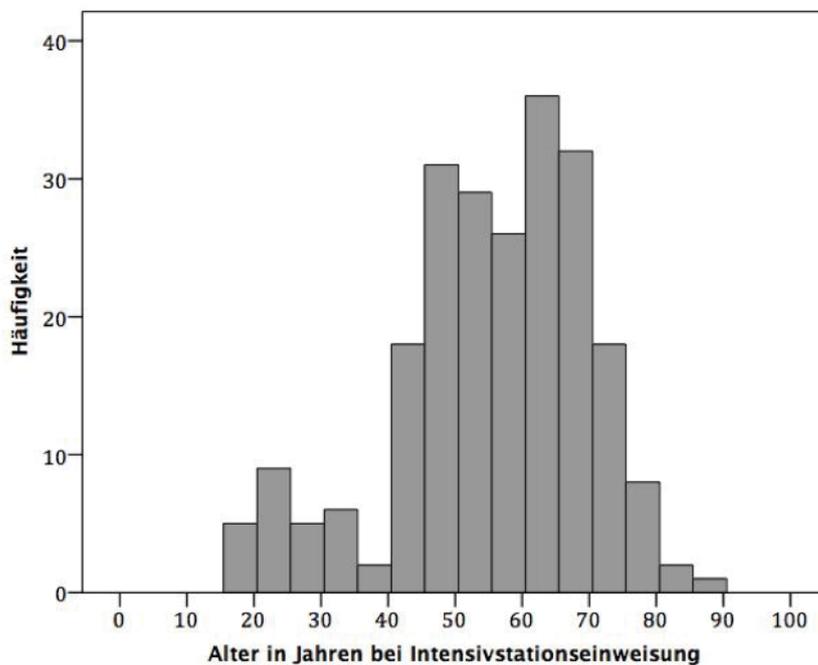
Alle signifikanten Ergebnisse wurden entsprechend mit einem oder mehreren Sternen (\*) markiert. Ein Stern steht dabei für das Signifikanzniveau von  $p < 0,05^*$ , zwei Sterne für  $p < 0,01^{**}$  und drei Sterne für  $p < 0,001^{***}$ .

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Deskriptive Statistik

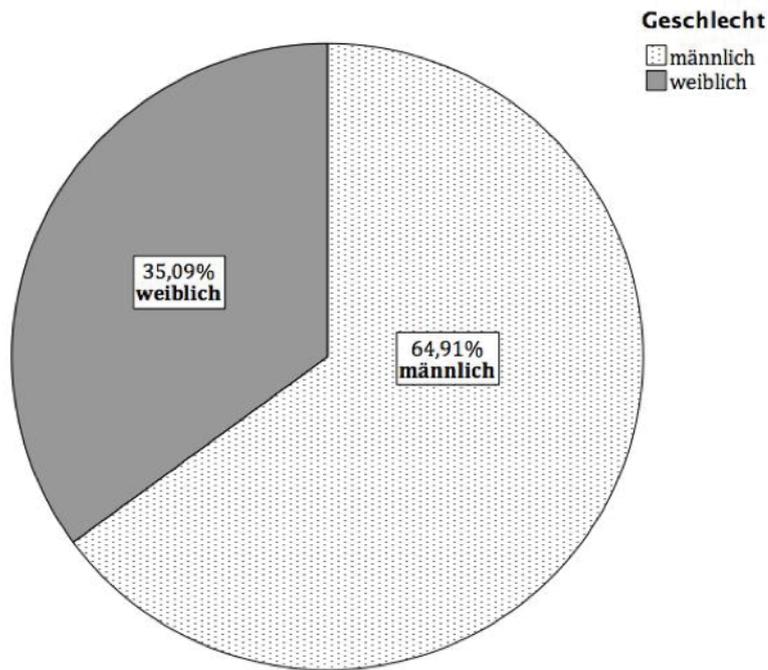
#### 4.1.1 Demographische Daten

Das Alter zum Zeitpunkt der Intensivaufnahme betrug bei den 228 Patienten unserer Untersuchung im Mittel 55,64 Jahre (SD= 14,39; Median= 57,00). Der jüngste Patient war 18, der älteste Patient war 89 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in Abb. (Abbildung) 1 dargestellt.



**Abb. 1** Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Intensivstationseinweisung.

Von den 228 Patienten waren 148 (64,91%) männlichen Geschlechts und 80 (35,09%) weiblichen Geschlechts (siehe Abb. 2).

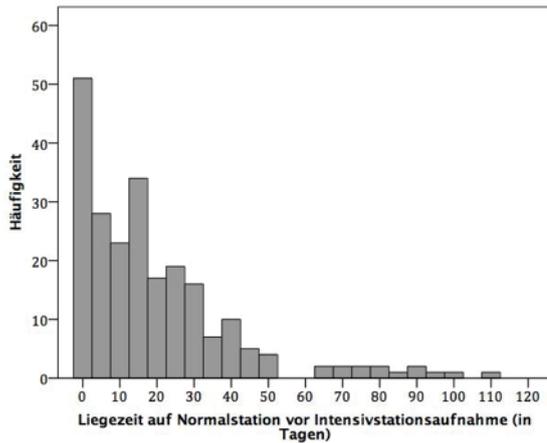


**Abb. 2 Geschlechterverteilung des Patientenkollektives.**

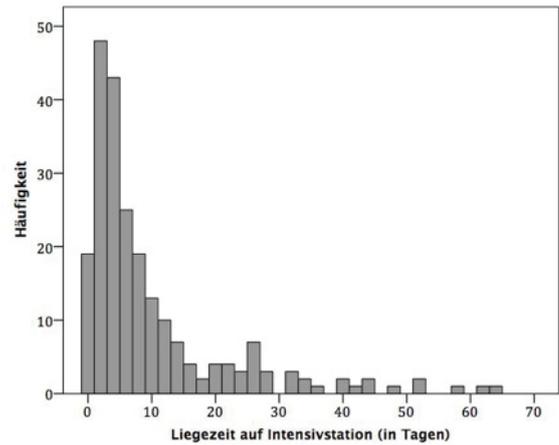
In Tabelle 11 ist die deskriptive Statistik über das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Intensivstationseinweisung, die Liegezeit der Patienten auf Intensivstation, die Liegezeit in der Klinik vor Überweisung auf die Intensivstation und die Dauer von der Erstdiagnose der hämatologischen Erkrankung bis zur Intensivstationseinweisung aufgeführt. Die Abb. 3-6 stellen den Inhalt der Tabelle 11 grafisch dar.

	N	Min	Max	Median	Mittelwert	SD
<b>Alter bei ICU Einweisung (in Jahren)</b>	228	18	89	57,00	55,64	14,39
<b>Liegezeit ICU (in Tagen)</b>	228	0	63	5,00	9,49	11,99
<b>Zeit in Klinik bis ICU (in Tagen)</b>	228	0	108	56,00	19,37	20,84
<b>Dauer von ED bis ICU (in Monaten)</b>	228	0	240	6,50	22,15	38,09

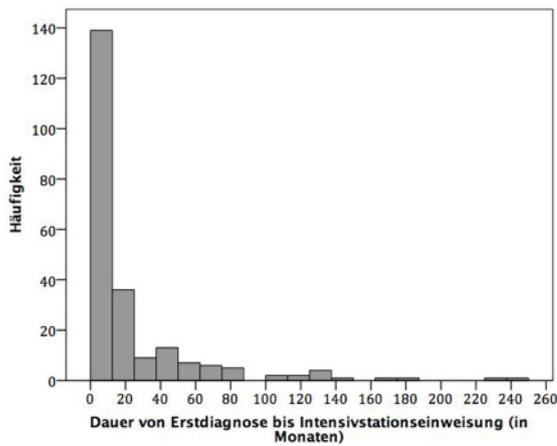
**Tabelle 11 Statistiken über Alter bei Intensivstationseinweisung, Liegezeit auf Intensivstation, Zeit in der Klinik bis Intensivstationseinweisung und Dauer von der Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung bis zur Intensivstationseinweisung.**  
*ICU = Intensiv care unit, ED = Erstdiagnose, N = Anzahl, SD = Standardabweichung*



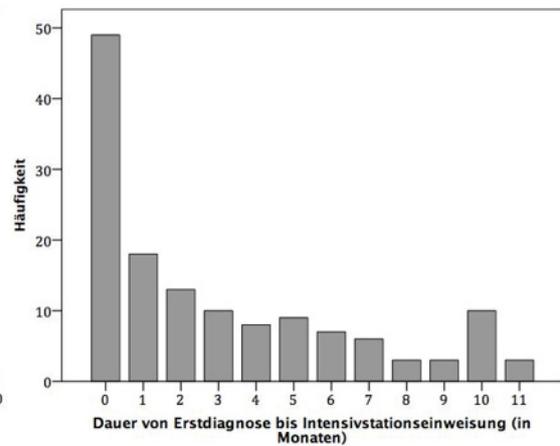
**Abb. 3 Liegezeiten der Patienten auf Normalstation vor Einweisung auf Intensivstation in Tagen.**



**Abb. 4 Liegezeiten der Patienten auf Intensivstation in Tagen.**



**Abb. 5 Dauer in Monaten von Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung bis Intensivstationseinweisung.**

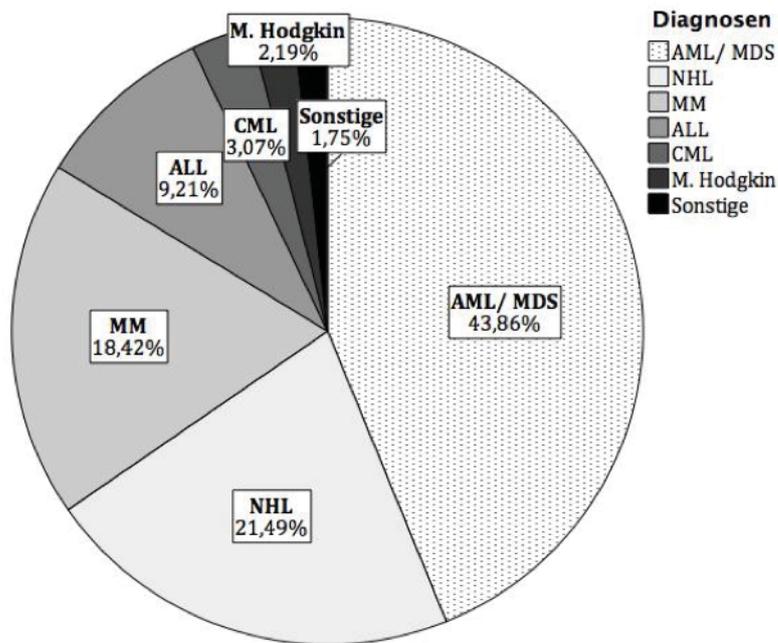


**Abb. 6 Intensivstationsüberweisung innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung**

#### 4.1.2 Diagnosen

Alle 228 Patienten litten an einer hämatologischen Grunderkrankung. Die häufigste Diagnose, die 100 Patienten (43,86%) unseren Kollektives einschließt, war eine Akute Myeloische Leukämie (AML) bzw. ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS), welches oftmals in eine AML übergehen kann. Neunundvierzig Patienten (21,49%) litten an einem Non- Hodgkin Lymphom (NHL), 42 Patienten (18,42%) an einem Multiplen Myelom (MM), 21 Patienten (9,21%) an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), sieben

Patienten (3,07%) an einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) und fünf Patienten (2,19%) an einem Morbus Hodgkin (M. Hodgkin). Vier Patienten wurden in die Kategorie „Sonstige“ eingeteilt. Dazu gehörten drei seminomatöse Hodentumore und eine Osteomyelofibrose. Die Aufteilung der Diagnosen ist in Abb. 7 dargestellt.



**Abb. 7 Diagnosenaufteilung.** AML = akute myeloische Leukämie, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, NHL = Non-Hodgkin Lymphom, MM = Multiples Myelom, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, M. = Morbus

Die Gruppe der Non-Hodgkin Lymphome, bestehend aus 49 Patienten, unterteilten wir gemäß Hiddemann et al. [58]. Die Tabelle 12 zeigt die genaue Aufteilung.

	Häufigkeit	Prozent
<i>Low Risk B-NHL</i>	7	14,28
<i>Intermediate Risk B-NHL</i>	33	67,34
<i>High Risk B-NHL</i>	2	4,08
<i>Low Risk T-NHL</i>	2	4,08
<i>Intermediate Risk T-NHL</i>	4	8,16
<i>High Risk T-NHL</i>	1	2,04
<b>Gesamt</b>	49	100,00

**Tabelle 12 Aufteilung Non-Hodgkin Lymphome gemäß Hiddemann et al. [58].** NHL = Non-Hodgkin Lymphom

Die Diagnose AML/MDS unterteilten wir weiter in die Kategorien De novo AML und sekundäre AML/MDS. Eine De novo AML ist definiert als eine AML die nicht aus einem MDS hervorging. Die Kategorie sekundäre AML/MDS fasst MDS mit denjenigen AMLs zusammen, die aus einem MDS entstanden sind. Die Aufteilung zeigt sich in Tabelle 13.

	Häufigkeit	Prozent
De novo AML	64	64,0
Sek. AML/ MDS	36	36,0
Gesamt	100	100,0

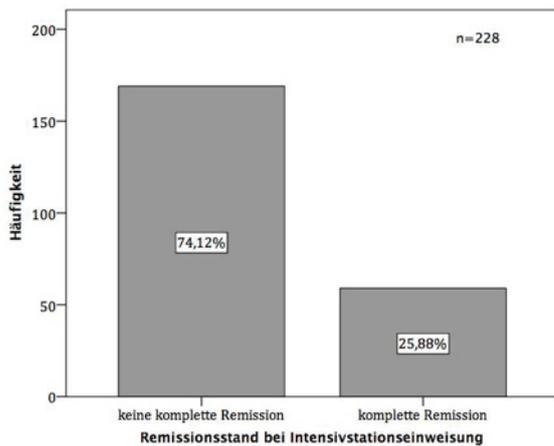
**Tabelle 13** Aufteilung De novo AML und sekundäre AML/MDS. AML = akute myeloische Leukämie, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, sek. = sekundär

### 4.1.3 Remissionsstatus

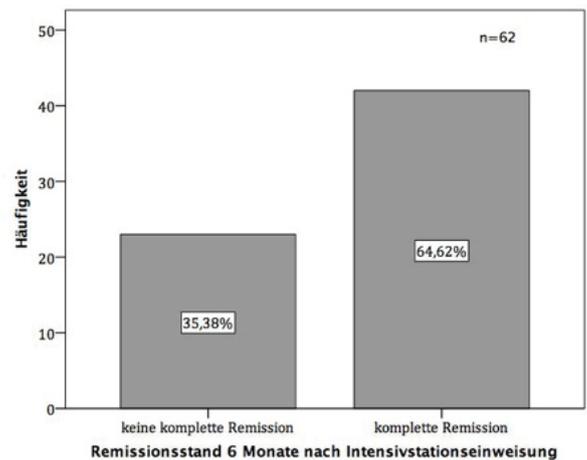
Wir bestimmten den Remissionsstand der hämatologischen Patienten gemäß Informationen aus den hämatologischen Arztbriefen und gemäß radiologischer, molekularbiologischer und zytologischer Befunde. Den Remissionsstand erfassten wir zu vier verschiedenen Zeitpunkten.

1. Remissionsstand zum Zeitpunkt der Intensivverlegung
2. Remissionsstand sechs Monate nach Intensivverlegung
3. Remissionsstand ein Jahr nach Intensivverlegung
4. Remissionsstand zum Zeitpunkt des Todes

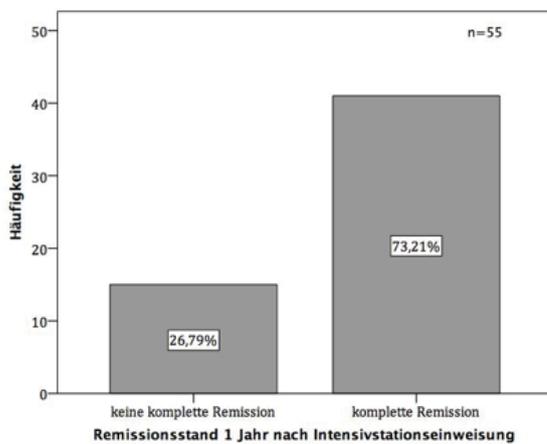
In den Abb. 8-11 sind die Häufigkeitsverteilungen der Remissionsstände zu den einzelnen Zeitpunkten dargestellt.



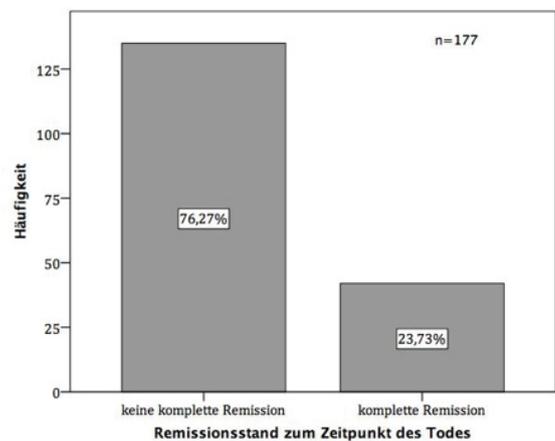
**Abb. 8 Remissionsstand zum Zeitpunkt der Intensivstationsüberweisung.**



**Abb. 9 Remissionsstand sechs Monate nach Intensivstationsüberweisung.**



**Abb. 10 Remissionsstand ein Jahr nach Intensivstationsüberweisung.**



**Abb. 11 Remissionsstand zum Zeitpunkt des Todes.**

In Abb. 8 kann man erkennen, dass sich zum Zeitpunkt der Intensivüberweisung nur 25,88% der 228 Patienten in kompletter Remission befinden. Ein halbes Jahr später haben 64,62% der 62 Patienten die den Intensivstationsaufenthalt überlebt haben den Status einer kompletten Remission erreicht. Auch ein weiteres halbes Jahr später befinden sich die meisten noch lebenden Patienten in kompletter Remission (73%). Im Vergleich dazu kann man in Abb. 10 erkennen, dass Patienten, die innerhalb eines Jahres nach ihrer Intensivüberweisung verstarben, zu 76,3% an einer aktiven hämatologischen Erkrankung zu ihrem Todeszeitpunkt litten.

#### 4.1.4 Überweisungsgrund

Der Überweisungsgrund unserer Patienten war zu 71,93% infektionsbedingt. Der häufigste Grund für eine Überweisung der hämatologischen Patienten auf die Intensivstation war mit 40,79% das respiratorische Versagen bei einer therapierefraktären Infektion. Das Vorliegen einer Sepsis war mit 28,95% der zweithäufigste Überweisungsgrund. Infektionsbedingte ZNS Ereignisse waren für 2,19% aller Überweisungen auf die Intensivstation verantwortlich.

Der häufigste nicht infektionsbedingte Überweisungsgrund war mit 4,82% eine Verlegung auf die Intensivstation nach einer OP. Ein kardialer Überweisungsgrund war für 4,39% aller Patienten angegeben, ein Blutungsereignis für 3,51%. Nicht infektionsbedingte ZNS Ereignisse wie beispielsweise Infarkte, Krampfanfälle und Raumforderungen machten 4,39% aller Überweisungen aus. In die Kategorie „Sonstige“ fielen 10,96% aller Verlegungen. Hierzu zählten sechs Patienten mit Anaphylaxie, fünf Patienten mit Hypovolämie, vier Patienten mit Lungenödem, vier Patienten mit Leukostase Syndrom, drei Patienten mit psychotischen Syndromen, zwei Patienten mit paralytischem Ileus und ein Patient mit Aneurysma spurium zur Überwachung. Die Überweisungsgründe sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

	Häufigkeit	Prozent
<b>Infektion</b>	<b>164</b>	<b>71,93</b>
1. respiratorisches Versagen	93	40,79
2. Sepsis	66	28,95
3. ZNS Dysfunktion	5	2,19
<b>Keine Infektion</b>	<b>64</b>	<b>28,07</b>
1. Post OP	11	4,82
2. Kardial	10	4,39
3. ZNS Dysfunktion	10	4,39
4. Blutung	8	3,51
5. Sonstige	25	10,96
<b>GESAMT</b>	<b>228</b>	<b>100,00</b>

**Tabelle 144** Aufteilung der Überweisungsgründe für die Intensivstationsaufnahme. ZNS = Zentralnervensystem

#### 4.1.5 Klinische Parameter

Die nachfolgenden Tabellen 15 und 16 geben Statistiken über verschiedene klinische Parameter der Patienten auf Intensivstation an. Die Parameter wurden innerhalb der ersten 24 Stunden (24h) oder zweiten 24 Stunden (48h) auf der Intensivstation gemessen. Es wurde jeweils der Wert notiert, der am weitesten von der physiologischen Norm abwich.

	N	Min	Max	Median	Mittelwert	SD
<b>Herzfrequenz/min 24h</b>	209	0,00	220,00	120,00	120,72	41,70
<b>systolischer Blutdruck 24h (mmHg)</b>	209	0,00	210,00	90,00	95,07	35,96
<b>diastolischer Druck 24h (mmHg)</b>	209	0,00	149,00	48,00	50,97	23,80
<b>MAP 24h (mmHg)</b>	209	0,00	146,00	62,00	65,63	23,98
<b>MAP 48h (mmHg)</b>	182	0,00	130,00	64,00	66,84	18,32
<b>Atemfrequenz/min spontan 24h</b>	113	8,00	59,00	31,00	31,55	10,14
<b>Atemfrequenz/min beatmet 24h</b>	95	10,00	39,00	18,00	19,15	4,62
<b>Temperatur 24h (°C)</b>	205	24,00	40,40	37,50	37,37	1,78

**Tabelle 15** Statistiken verschiedener physiologischer Parameter innerhalb der ersten 48 Stunden auf Intensivstation Teil 1. min = Minute, h = Stunde, mmHG = Millimeter Quecksilbersäule, MAP = Mean arterial pressure, °C = Grad Celsius, N = Anzahl, SD = Standardabweichung

	N	Min	Max	Median	Mittelwert	SD
<b>pH 24h</b>	204	6,29	7,90	7,36	7,33	0,19
<b>Lactat 24h</b> (mmol/l)	204	0,20	29,00	1,60	3,15	4,33
<b>Natrium 24h</b> (mEq/l)	207	116,00	160,00	137,00	137,65	7,03
<b>Kalium 24h</b> (mEq/l)	207	1,90	7,20	4,00	4,25	,96
<b>Bicarbonat 24h</b> (mEq/l)	204	4,10	50,00	20,20	20,09	5,74
<b>Urinmenge 24h</b> (l/24h)	207	0,00	15,20	2,47	2,95	2,37
<b>Urinmenge 48h</b> (l/24h)	182	0,00	13,78	2,80	3,09	2,15
<b>Kreatinin 24h</b> (mg/dl)	211	0,30	11,90	1,00	1,32	1,14
<b>Kreatinin 48h</b> (mg/dl)	177	0,30	8,60	0,90	1,19	0,90
<b>Harnstoff 24h</b> (mg/dl)	211	1,40	295,00	60,00	70,53	48,67
<b>Bilirubin 24h</b> (md/dl)	211	0,15	35,11	1,00	2,53	4,99
<b>Bilirubin 48h</b> (mg/dl)	174	0,16	34,00	0,92	2,45	4,73
<b>Leukozyten 24h</b> (x1000/ $\mu$ l)	211	0,10	674,70	1,90	21,74	75,74
<b>Hkt 24h</b> (%)	211	1,50	50,20	25,00	25,14	5,60
<b>Thrombozyten 24h</b> (x 1000/ $\mu$ l)	211	1,00	812,00	28,00	68,48	113,50
<b>Thrombozyten 48h</b> (x 1000/ $\mu$ l)	178	1,00	745,00	30,00	64,56	97,82

**Tabelle 16** Statistiken verschiedener physiologischer Parameter innerhalb der ersten 48 Stunden auf Intensivstation Teil 2. h = Stunde, mEq = Milliequivalent, l = Liter, mg = Milligramm, dl = Deziliter,  $\mu$ l = Mikroliter, N = Anzahl, SD = Standardabweichung

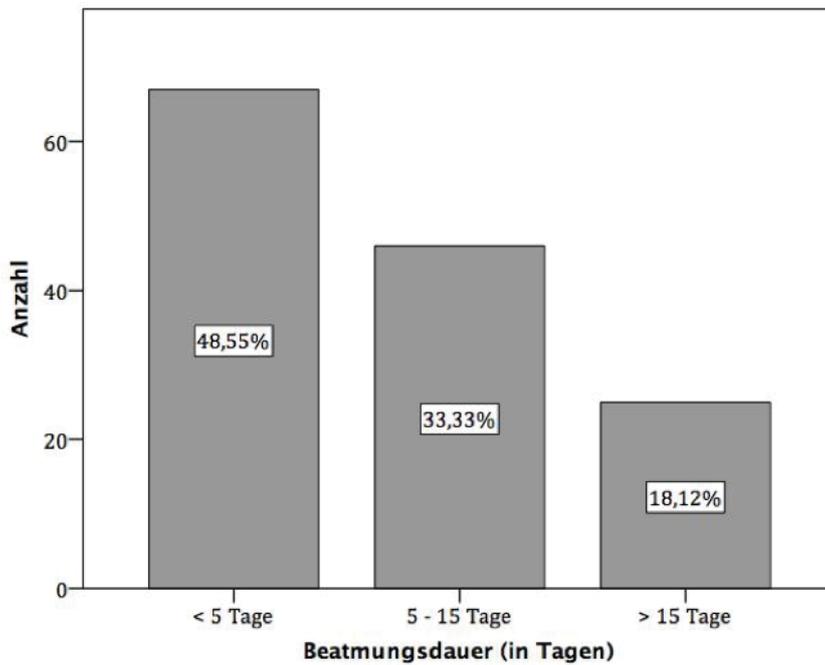
## 4.1.6 Behandlungsmaßnahmen auf der Intensivstation

### 4.1.6.1 Invasive Beatmung

Daten zur Atmung bzw. zum Beatmungsstatus lagen bei 209 Patienten vor.

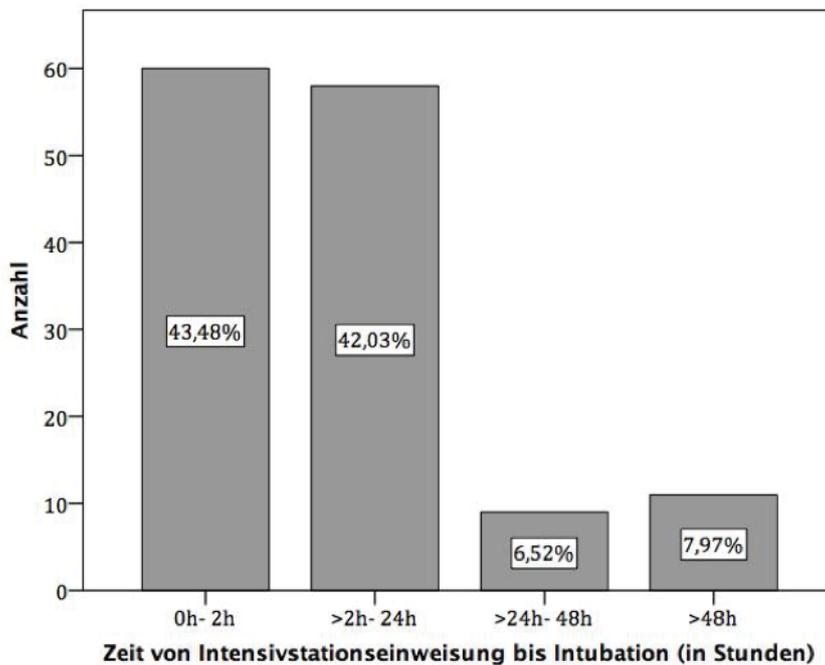
Auf der Intensivstation wurde eine invasive Beatmung für mindestens 24 Stunden bei 138 Patienten (66,00%) notwendig. Die 71 weiteren Patienten (34,00%) bedurften keiner Beatmung oder die Beatmungszeit lag unter 24 Stunden.

Die Beatmungsdauer betrug im Mittel 9,30 Tage (SD= 11,50; Median= 5,00 Tage). Die längste Beatmungsdauer betrug 58 Tage. Wir teilten die Beatmungsdauer in 3 Gruppen ein. Die Verteilung ist in Abb. 12 dargestellt. Ungefähr die Hälfte der invasiven Beatmungen erfolgte für weniger als fünf Tage. Ein Fünftel der Patienten war länger als zwei Wochen beatmungsbedürftig.



**Abb. 12 Beatmungsdauer in Tagen.**

Die Zeit von der Intensivstationsaufnahme bis zu Intubation betrug im Mittel 18,60 Stunden (SD=49,00, Median=4,50 Stunden). Am häufigsten wurde direkt nach Aufnahme intubiert (siehe Abb. 13). Über 80% der Intubationen wurden innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme erforderlich.



**Abb. 12 Dauer von Intensivstationseinweisung bis Intubation in Stunden. h = Stunde**

Verschiedene Atemwegsparameter der ersten beiden Tage auf Intensivstation sind in Tabelle 17 dargestellt.

	N	Min	Max	Median	Mittelwert	SD
<b>pCO<sub>2</sub> 24h</b> (mmHg)	204	21,00	121,00	44,35	47,69	15,33
<b>pO<sub>2</sub> 24h</b> (mmHg)	204	25,00	159,00	68,40	72,16	20,59
<b>FiO<sub>2</sub> 24h</b> (%)	207	21,00	100,00	44,00	48,87	22,23
<b>PO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> 24h</b> (mmHg)	204	44,30	633,33	149,55	181,90	104,81
<b>pO<sub>2</sub> 48h</b> (mmHg)	179	34,50	141,00	68,50	70,38	16,32
<b>FiO<sub>2</sub> 48h</b> (%)	180	21,00	100,00	40,00	46,08	19,49
<b>PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> 48h</b> (mmHg)	179	41,00	470,00	167,78	182,12	88,94

**Tabelle 17 Atemwegsparameter innerhalb der ersten 48 Stunden auf Intensivstation.** h = Stunde, pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck, pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstoffkonzentration, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, N = Anzahl, SD = Standardabweichung

#### 4.1.6.2 Vasopressoren Gebrauch

In die Beurteilung ob und wie lange Vasopressoren appliziert wurden gehen aufgrund unvollständiger Daten nur 209 Patienten ein.

Vasopressoren wurden bei 148 Patienten (70,82%) für mindestens 12 Stunden auf der Intensivstation appliziert. Die restlichen 61 Patienten (29,23%) bedurften keiner Vasopressoren oder die Verabreichungszeit lag unter 12 Stunden.

Die Dauer der Vasopressoren Gabe betrug im Mittel 6,60 Tage (SD= 8,00; Median= 3,00 Tage). Die längste Gabe von Vasopressoren betrug 41 Tage. In Abb. 14 ist die Dauer der Vasopressoren Verabreichung in drei Gruppen aufgeteilt dargestellt. Man kann erkennen, dass die meisten Patienten weniger als fünf Tage mit Vasopressoren behandelt wurden.

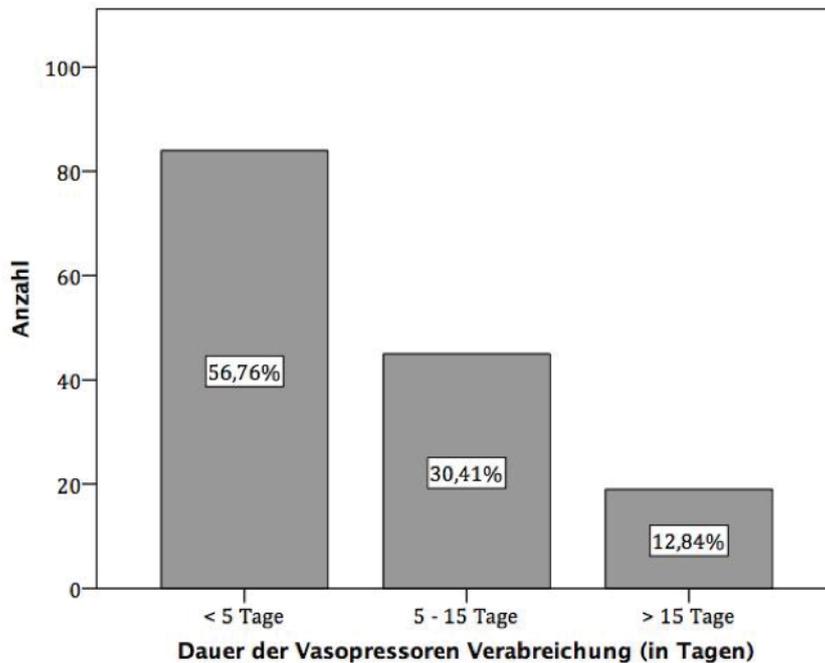


Abb. 13 Dauer der Vasopressoren Verabreichung in Tagen.

Details zu den Dosen der Vasopressoren der ersten beiden Tage auf Intensivstation sind in Tabelle 18 dargestellt.

	N	Min	Max	Median	Mittelwert	SD
Dosis 24h ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	127	0,02	4,31	0,47	0,86	0,90
Dosis 48h ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	111	0,02	3,42	0,35	0,63	0,71

Tabelle 18 Vasopressor Dosen innerhalb der ersten 48 Stunden auf Intensivstation. h = Stunde,  $\mu\text{g}$  = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute, SD = Standardabweichung, N = Anzahl

#### 4.1.7 Organdysfunktionen

Wir definierten Organdysfunktionen eines jeweiligen Organsystems nach spezifischen Grenzwerten (siehe Methodik Teil).

Die Dysfunktionen bezogen auf das jeweilige Organsystem innerhalb der ersten 24h auf Intensivstation sind in Tabelle 19 dargestellt.

	Ja	Nein	Nicht dokumentiert
Nierendysfunktion	44 (19,30%)	165 (72,36%)	19 (8,33%)
Herz- Kreislauf Dysfunktion	143 (62,72%)	70 (30,70%)	15 (6,57%)
Leberdysfunktion	26 (11,40%)	185 (81,14%)	17 (7,46%)
Respiratorische Dysfunktion	175 (76,75%)	36 (15,79%)	17 (7,46%)

Tabelle 19 Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation.

Die Anzahl der gleichzeitigen Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24h auf Intensivstation sind in Abb. 15 dargestellt. Die Mehrzahl der Patienten (43%) litt an zwei Organdysfunktionen.

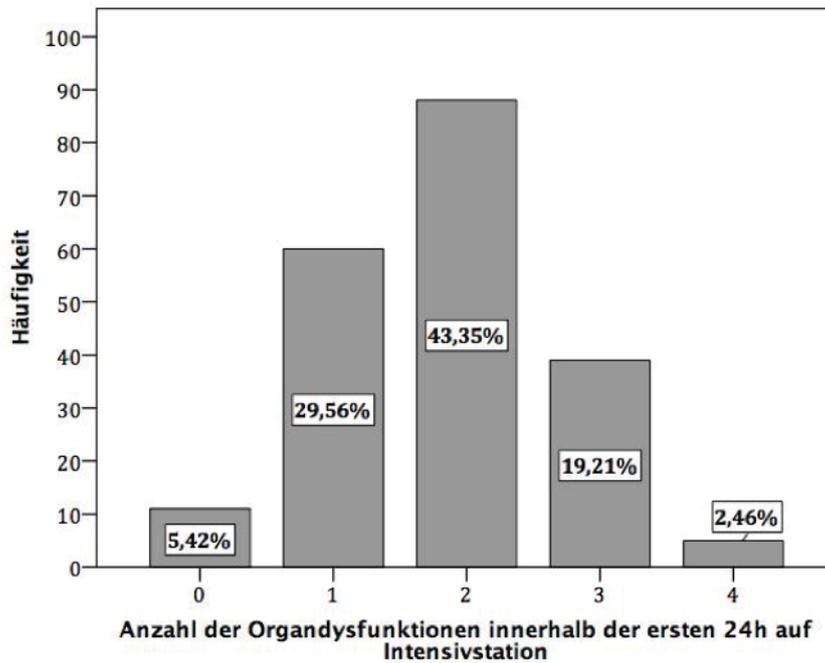


Abb. 14 Anzahl der Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation. h = Stunde

#### 4.1.7.1 Dialyse

Für die Betrachtung der Dialysenotwendigkeit lagen vollständige Daten für 209 Patienten vor.

Insgesamt waren 60 von 209 Patienten (28,71%) auf der Intensivstation dialysepflichtig.

## 4.2 Überleben

Wir betrachten in dieser Studie vier verschiedene Zeitpunkte in Bezug auf das Überleben der Patienten:

1. Überleben auf Intensivstation
2. Überleben des Krankenhaus-Aufenthaltes
3. Sechs Monats Outcome

#### 4. Ein Jahres Outcome

Die jeweiligen Überlebensraten sind in Tabelle 21 dargestellt.

	N	am Leben	gestorben
ICU Outcome	228	111 (48,7%)	117 (51,3%)
Krankenhaus Outcome	228	86 (37,7%)	142 (62,3%)
6 Monats Outcome	224	62 (27,7%)	162 (72,3%)
1 Jahres Outcome	224	55 (24,6%)	169 (75,4%)

**Tabelle 20** Patienten Outcomes zu verschiedenen Zeitpunkten. ICU = Intensive care unit, N = Anzahl

### 4.2.1 Univariate Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Überleben

#### 4.2.1.1 Geschlecht

Wir untersuchten die Assoziation zwischen dem Geschlecht und der Überlebensrate auf Intensivstation mittels Kreuztabellen und dem  $\chi^2$ -Test. Der  $2 \times 2 \chi^2$ -Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Überlebensrate auf Intensivstation,  $\chi^2(1) = 1,97$ ;  $p = 0,161$ .

Wir prüften auch den Zusammenhang des Geschlechtes mit dem Gesamtüberleben. Mittels des Log Rank Tests konnten wir keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Geschlechter feststellen. Die in Abb. 16 angedeutete längere Überlebenszeit der Frauen ist nicht signifikant ( $\chi^2(1) = 1,735$ ;  $p = 0,188$ ).

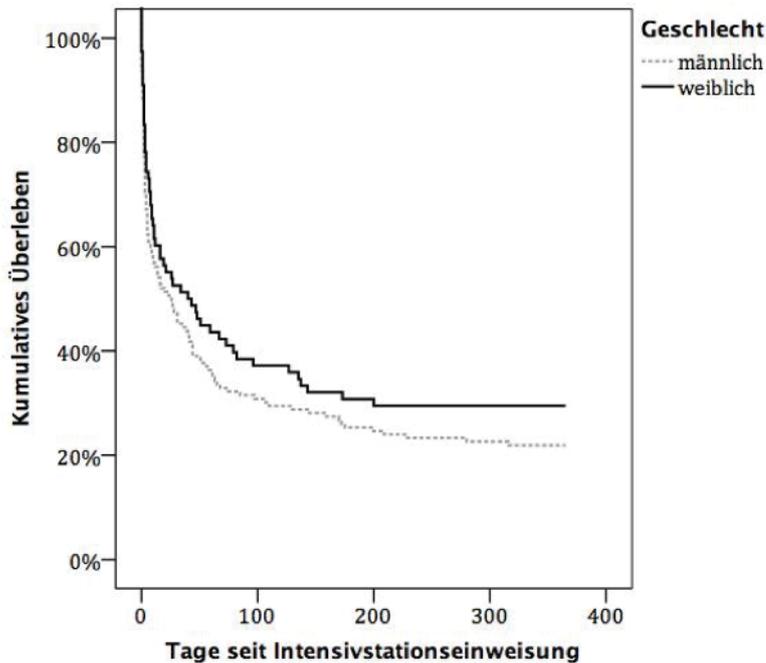


Abb. 15 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben.

#### 4.2.1.2 Diagnosen

Wir untersuchten einen Einfluss der Diagnose auf die Überlebensrate auf Intensivstation mittels Kreuztabellen und dem  $\chi^2$ -Test. Zu diesem Zwecke teilten wir die Diagnosen in vier Gruppen ein. Die Gruppe „Sonstige Diagnosen“ wurde für diese Betrachtung außer Acht gelassen.

- Myeloische Erkrankung: AML/ MDS + CML + Osteomyelofibrose
- Lymphome: Non-Hodgkin Lymphome + M. Hodgkin
- Myelome: Multiples Myelom
- ALL

Der  $2 \times 4 \chi^2$ -Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Diagnose und der Überlebensrate auf Intensivstation,  $\chi^2(3) = 3,59$ ;  $p = 0,309$ .

Wir untersuchten auch den Einfluss der Diagnose auf das Gesamtüberleben. Mittels des Log Rank Tests konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen, was den Einfluss der hämatologischen Diagnose auf das Gesamtüberleben angeht ( $\chi^2(3) = 3,88$ ;  $p = 0,274$ ). In Abb. 17 deutet sich

tendenziell an, dass die Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom ein schlechteres Gesamtüberleben zeigen als mit anderen Diagnosen.

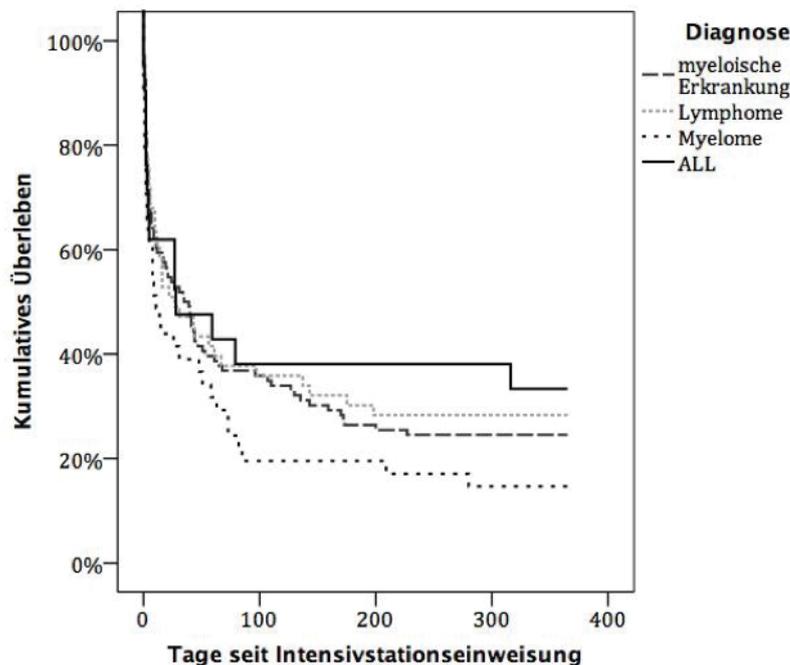


Abb. 16 Kaplan Meier Kurve: Einfluss der hämatologischen Diagnose auf das Gesamtüberleben. ALL = akute lymphatische Leukämie

#### 4.2.1.3 Leukopenie

Wir untersuchten, ob eine schwere Leukopenie bei Intensivverlegung einen Einfluss auf die Überlebensrate auf Intensivstation hatte. Wir definierten eine Leukopenie als  $<1000$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  zum Zeitpunkt der Intensivverlegung. Unseren Daten zufolge befanden sich demnach 86 Patienten in Leukopenie, 125 Patienten hatten eine Leukozytenzahl  $>1000/\mu\text{l}$ . Anschließend führten wir einen  $2 \times 2$   $\chi^2$  -Test durch. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leukopenie zum Zeitpunkt der Intensivverlegung und der Überlebensrate auf Intensivstation nachgewiesen werden ( $\chi^2(1) = 3,63$ ;  $p = 0,057$ ).

Wir untersuchten auch den Einfluss der Leukopenie auf das Gesamtüberleben. Mittels des Log Rank Tests konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang feststellen ( $\chi^2(1) = 1,72$ ;  $p < 0,190$ ).

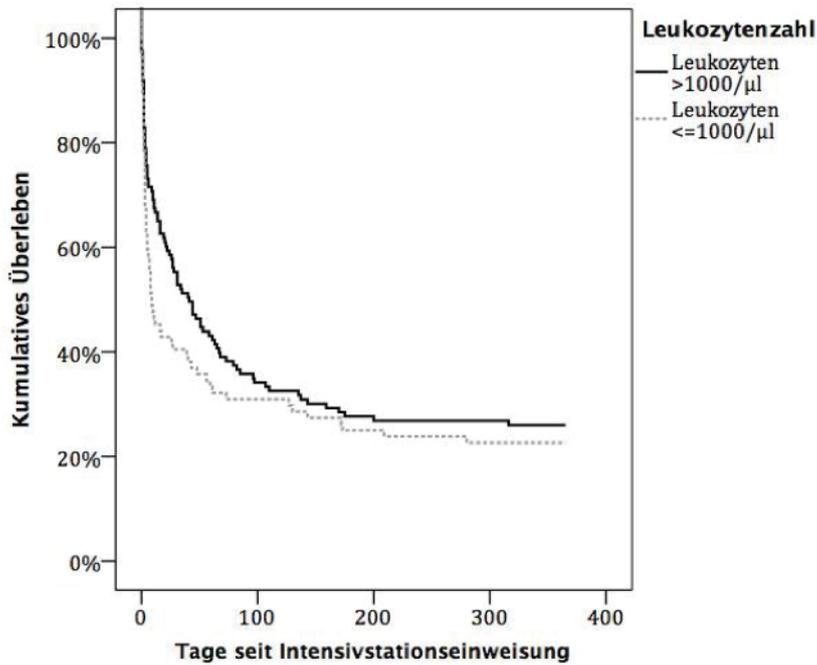


Abb. 17 Kaplan Meier Kurve: Einfluss der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Intensivstationseinweisung auf das Gesamtüberleben.

#### 4.2.1.4 Überweisungsgrund

Wir untersuchten einen Einfluss des Überweisungsgrundes (Infektion vs. keine Infektion) auf die Überlebensrate auf Intensivstation mittels Kreuztabellen und dem  $\chi^2$ -Test. Der  $2 \times 2 \chi^2$ -Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Überweisungsgrund auf die Intensivstation und der Überlebensrate auf Intensivstation,  $\chi^2(1) = 19,15$ ;  $p < 0,001^{***}$ . Patienten mit einer Infektion, die zur Überweisung auf die Intensivstation geführt hat, starben demnach eher auf der Intensivstation als Patienten die mit einem nicht infektiösen Überweisungsgrund auf die Intensivstation verlegt wurden.

Wir untersuchten auch den Einfluss des Überweisungsgrundes auf das Gesamtüberleben. Mittels des Log Rank Tests konnten wir auch hier einen signifikanten Zusammenhang feststellen ( $\chi^2(1) = 11,01$ ;  $p < 0,001^{***}$ ). In Abb. 20 erkennt man, dass Patienten, die mit einer Infektion auf die Intensivstation überwiesen werden ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben haben als Patienten die mit einem nicht infektiösen Überweisungsgrund auf die Intensivstation verlegt wurden.

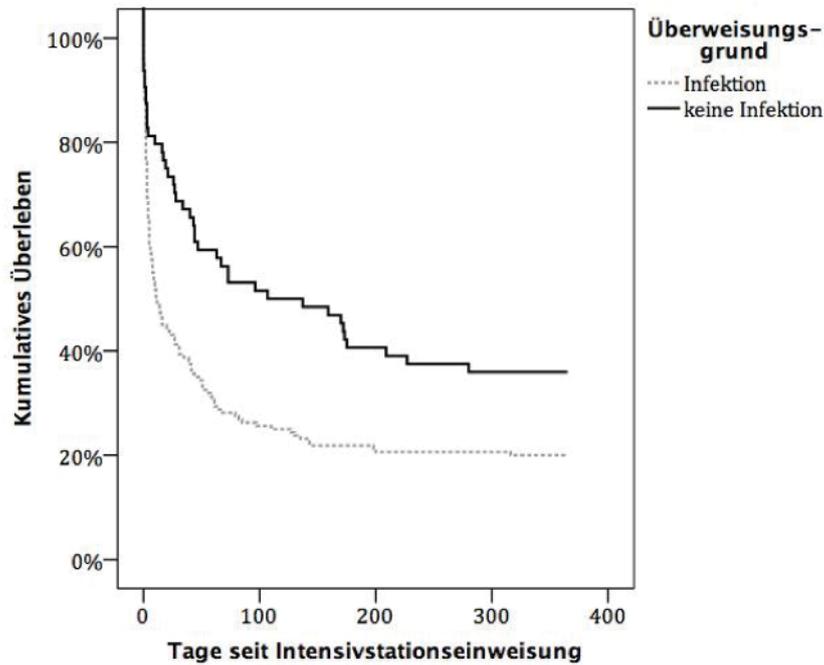


Abb. 18 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Überweisungsgrundes (Infektion oder keine Infektion) auf das Gesamtüberleben.

#### 4.2.1.5 Weitere demographische und klinische Variablen

In den nachfolgenden Tabellen 21-24 haben wir intervallskalierte Daten auf Mittelwertsunterschiede untersucht. Bei normalverteilten Daten benutzen wir den t-Test für unabhängige Stichproben. Bei nicht normalverteilten Daten benutzen wird den Mann-Whitney U Test. Bei den beiden Stichproben handelt es sich um die Patienten die auf Intensivstation gestorben sind und Patienten die den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebt haben. Alle Daten wurden jeweils zweiseitig getestet.

	ICU Outcome	N	Mittelwert	Median	SD	Testwert	p- Wert
<b>Alter bei ICU Einweisung (Jahre)</b>	lebend	111	52,73	54,00	15,98	t(204)=-3,02	0,003**
	gestorben	117	58,39	60,00	12,13		
<b>Liegezeit ICU (Tage)</b>	lebend	111	9,79	6,00	10,80	U = 5106,00 Z= -2,80	0,005**
	gestorben	117	9,21	3,00	13,06		
<b>Zeit in Klinik bis ICU Aufnahme (Tage)</b>	lebend	111	17,23	12,00	20,52	U = 5272,00 Z= -2,46	0,014*
	gestorben	117	21,41	17,00	21,02		
<b>Dauer von ED bis ICU Aufnahme (Monate)</b>	lebend	111	25,15	6,00	44,13	U = 6445,50 Z= -0,09	0,923
	gestorben	117	19,30	7,00	31,25		
<b>Zeit von Überweisung bis Intubation (Stunden)</b>	lebend	40	19,98	5,00	51,60	U = 1838,50 Z= -0,58	0,565
	gestorben	98	18,08	4,00	48,22		
<b>Dauer der Beatmung (Tage)</b>	lebend	40	10,45	9,00	9,04	U= 1401,00 Z= -2,63	0,008**
	gestorben	98	8,84	3,00	12,36		
<b>Dauer Vasopressoren (Tagen)</b>	lebend	51	6,74	5,00	6,91	U = 2308,00 Z= -0,67	0,501
	gestorben	97	6,56	3,00	8,62		
<b>Dosis Vasopressoren 24h (µg/kg/min)</b>	lebend	42	0,51	0,25	0,62	U= 1067,00 Z= -3,68	<0,001***
	gestorben	85	1,04	0,64	0,97		

**Tabelle 21 Mittelwertsunterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthaltes Teil 1, ICU = Intensive care unit, ED = Erstdiagnose, µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute, h = Stunde, N = Anzahl, SD = Standardabweichung**

	ICU Outcome	N	Mittelwert	Median	SD	Testwert	p- Wert
Herzfrequenz/ min 24h	lebend	105	114,29	120,00	35,38	t(207)=- 2,26	0,025*
	gestorben	104	127,21	130,00	46,51		
systolischer Blutdruck 24h (mmHg)	lebend	105	104,48	95,00	34,37	t(207)=3,93	<0,001***
	gestorben	104	85,58	80,00	35,17		
diastolischer Blutdruck 24h (mmHg)	lebend	105	56,23	50,50	25,67	t(198)= 3,29	0,001**
	gestorben	104	45,66	46,50	20,55		
MAP 24h (mmHg)	lebend	105	72,31	65,00	24,29	t(205)=4,21	<0,001***
	gestorben	104	58,88	60,00	21,76		
MAP 48h (mmHg)	lebend	95	72,97	68,00	19,44	t(173)=5,10	<0,001***
	gestorben	87	60,14	61,00	14,38		
Atemfrequenz/m in spontan 24h	lebend	79	31,15	30,00	10,18	t(111)=- 0,63	0,529
	gestorben	34	32,47	33,50	10,16		
Atemfrequenz/m in beatmet 24h	lebend	26	17,27	18,00	2,99	t(93)=-2,50	0,015*
	gestorben	69	19,86	20,00	4,93		
Temperatur 24h (°C)	lebend	105	37,52	37,50	1,42	U= 5050,00 Z= -0,47	0,637
	gestorben	100	37,21	37,60	2,10		

**Tabelle 22 Mittelwertsunterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthaltes Teil 2.** mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, MAP = Mean arterial pressure, h = Stunde, min = Minute, °C = Grad Celsius

	ICU Outcome	N	Mittelwert	Median	SD	Testwert	p- Wert
pH 24h	lebend	101	7,39	7,41	0,16	U= 3201,00 Z=-4,75	<0,001***
	gestorben	103	7,28	7,26	0,21		
Lactat 24h (mmol/l)	lebend	101	2,35	1,50	3,49	U= 3858,00 Z= -3,19	0,001**
	gestorben	103	3,94	2,00	4,92		
Natrium 24h (mEq/l)	lebend	103	137,07	137,00	6,20	t(196)=-1,19	0,234
	gestorben	104	138,23	137,50	7,74		
Kalium 24h (mEq/l)	lebend	103	4,03	3,80	0,83	t(198)=-3,47	0,001**
	gestorben	104	4,48	4,30	1,02		
Bikarbonat 24h (mEq/l)	lebend	101	21,92	22,00	5,50	t(202)=4,74	<0,001***
	gestorben	103	18,30	19,20	5,42		
Urinmenge 24h (l/24h)	lebend	105	3,47	3,03	2,15	U= 3318,50 Z= -4,73	<0,001***
	gestorben	102	2,41	1,99	2,48		
Urinmenge 48h (l/24h)	lebend	96	3,62	3,45	1,83	U= 2884,00 Z= -4,35	<0,001***
	gestorben	86	2,50	2,25	2,32		
Kreatinin 24h (mg/dl)	lebend	105	1,09	1,00	0,60	U= 4537,00 Z= -2,33	0,020*
	gestorben	106	1,54	1,10	1,46		
Kreatinin 48h (mg/dl)	lebend	95	,98	0,90	0,51	U= 2919,50 Z= -2,877	0,004**
	gestorben	82	1,42	1,10	1,16		
Harnstoff 24h (mg/dl)	lebend	105	60,58	44,00	47,82	U= 3773,00 Z= -4,04	<0,001***
	gestorben	106	80,38	75,00	47,70		
Bilirubin 24h (mg/dl)	lebend	105	1,76	0,80	3,94	U= 3932,50 Z= -3,69	<0,001***
	gestorben	106	3,29	1,25	5,76		
Bilirubin 48h (mg/dl)	lebend	94	1,60	0,72	3,72	U= 2327,50 Z= -4,33	<0,001***
	gestorben	80	3,45	1,37	5,55		
Leukozyten 24h (x1000/ $\mu$ l)	lebend	105	22,89	3,40	84,71	U= 4850,00 Z= -1,620	0,105
	gestorben	106	20,61	1,40	66,06		
Hämatokrit 24h (%)	lebend	105	24,97	25,10	5,84	U= 5492,00 Z= -0,165	0,869
	gestorben	106	25,30	24,75	5,37		
Thrombozyten 24h (x 1000/ $\mu$ l)	lebend	105	86,33	40,00	120,38	U= 4290,00 Z= -2,88	0,004**
	gestorben	106	50,80	22,50	103,80		
Thrombozyten 48h (x 1000/ $\mu$ l)	lebend	95	85,05	37,00	118,78	U= 2913,00 Z= -3,00	0,003**
	gestorben	83	41,11	21,00	58,63		

**Tabelle 23 Mittelwertsunterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthaltes Teil 3.** h = Stunde, mEq = Milliequivalent, l = Liter, mg = Milligramm, dl = Deziliter,  $\mu$ l = Mikroliter, N = Anzahl, SD = Standardabweichung

	ICU Outcome	N	Mittelwert	Median	SD	Testwert	p-Wert
<b>pCO<sub>2</sub> 24h</b> (mmHg)	lebend	101	43,98	41,00	13,37	U= 3470,50 Z= -4,11	<0,001***
	gestorben	103	51,32	49,60	16,30		
<b>pO<sub>2</sub> 24h</b> (mmHg)	lebend	101	73,09	70,00	20,37	U= 4698,50 Z= - 1,19	0,233
	gestorben	103	71,26	66,00	20,86		
<b>FiO<sub>2</sub> 24h (%)</b>	lebend	104	41,05	36,00	19,91	U= 2866,00 Z= -5,80	<0,001***
	gestorben	103	56,77	55,00	21,73		
<b>PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> 24h</b> (mmHg)	lebend	101	212,23	197,50	107,41	U= 3280,50 Z= -4,56	<0,001***
	gestorben	103	152,15	120,28	93,53		
<b>pO<sub>2</sub> 48h</b> (mmHg)	lebend	94	74,00	70,80	17,97	U= 2878,5 Z= -5,17	<0,001***
	gestorben	85	66,37	64,30	13,27		
<b>FiO<sub>2</sub> 48h (%)</b>	lebend	95	39,43	35,00	16,03	U= 2241,0 Z= -5,17	<0,001***
	gestorben	85	53,52	50,00	20,41		
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 48h</b> (mmHg)	lebend	94	214,22	205,29	90,63	U= 2208,00 Z= -5,16	<0,001***
	gestorben	85	146,63	133,60	72,40		

**Tabelle 24 Mittelwertsunterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthaltes Teil 4.** h = Stunde, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck, pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstoffkonzentration, N = Anzahl, SD = Standardabweichung

#### 4.2.1.6 Maschinelle Beatmung

Wir untersuchten den Einfluss einer maschinellen Beatmung auf das Intensivstation-Überleben Outcome mittels Kreuztabellen und dem  $\chi^2$  -Test. Der 2 x 2  $\chi^2$  -Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer invasiven Beatmung und der Überlebensrate auf Intensivstation,  $\chi^2(1) = 73,40$ ;  $p < 0,001^{***}$ . Patienten, die auf der Intensivstation invasiv beatmet werden, sterben demnach eher auf der Intensivstation als Patienten die nicht invasiv beatmet werden müssen.

Außerdem untersuchten wir das Gesamtüberleben unseres Patientenkollektives in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung auf der Intensivstation. In Abb. 20 ist die dazugehörige Kaplan Meier Kurve zu sehen.

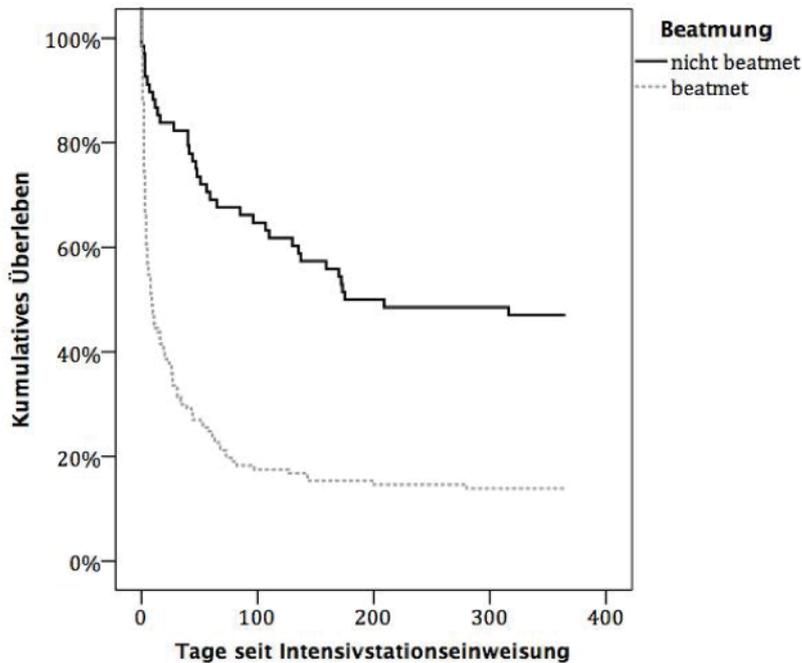


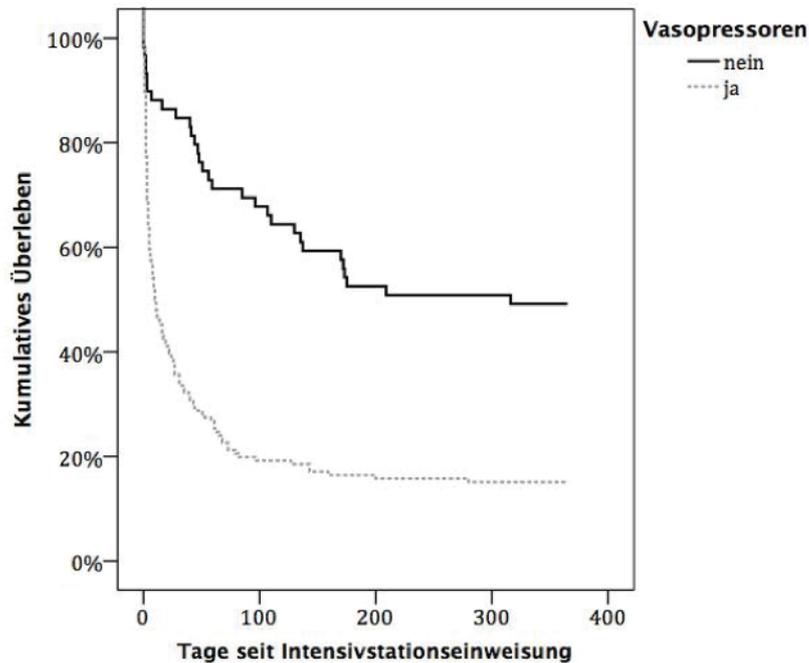
Abb. 19 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Beatmungsstatus auf das Gesamtüberleben.

Mit dem Log Rank Test überprüften wir die Unterschiedlichkeit der beiden Kurvenverläufe auf Signifikanz. Der Test bestätigte die Unterschiedlichkeit ( $\chi^2(1) = 39,64$ ;  $p < 0,001^{***}$ ). Das Überleben der hämatologischen Patienten unterscheidet sich demnach signifikant in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung auf Intensivstation.

#### 4.2.1.7 Vasopressoren Gebrauch

Wir untersuchten den Einfluss der Notwendigkeit von Vasopressoren auf das ICU Outcome mittels Kreuztabellen und dem  $\chi^2$ -Test. Der  $2 \times 2$   $\chi^2$ -Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vasopressoren Behandlung und dem ICU Outcome,  $\chi^2(1) = 50,50$ ;  $p < 0,001^{***}$ . Patienten, die auf der Intensivstation mit Vasopressoren behandelt werden, sterben demnach eher auf der Intensivstation als Patienten die nicht invasiv beatmet werden müssen.

Wir untersuchten außerdem das Gesamtüberleben unseres Patientenkollektives in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Behandlung mit Vasopressoren auf der Intensivstation. In Abb. 21 ist die dazugehörige Kaplan Meier Kurve zu sehen.



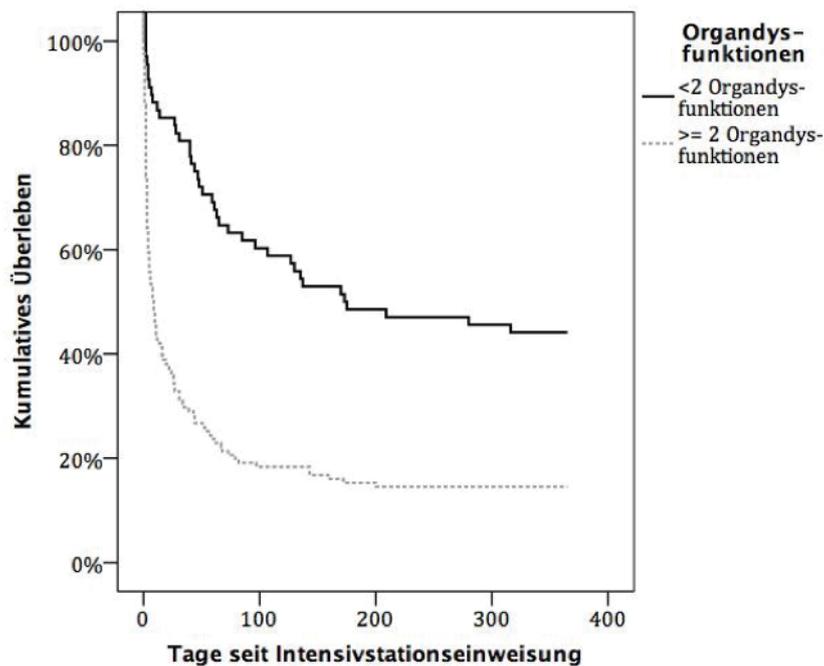
**Abb. 20** Kaplan Meier Kurve: Einfluss der Vasopressoren Verabreichung auf das Gesamtüberleben

Mit dem Log Rank Test überprüften wir die Unterschiedlichkeit der beiden Kurvenverläufe auf Signifikanz. Der Test bestätigte die Unterschiedlichkeit ( $\chi^2(1) = 34,44$ ;  $p < 0,001^{***}$ ). Das Überleben der hämatologischen Patienten unterscheidet sich demnach signifikant in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Behandlung mit Vasopressoren auf der Intensivstation.

#### 4.2.1.8 Anzahl von Organdysfunktionen

Wir haben die Anzahl der Organdysfunktionen während der ersten 24h auf der Intensivstation in zwei Gruppen zusammengefasst. Wir unterschieden eine Patientengruppe mit  $<2$  Organdysfunktionen und eine Patientengruppe mit  $\geq 2$  Organdysfunktionen.

Das Überleben der beiden Gruppen trugen wir in einer Kaplan Meier Kurve gegeneinander auf (Abb. 22).



**Abb. 21 Kaplan Meier Kurve: Einfluss von Organdysfunktionen auf das Gesamtüberleben**

Mit dem Log Rank Test überprüften wir die Unterschiedlichkeit der beiden Kurvenverläufe auf Signifikanz. Der Test bestätigte die Unterschiedlichkeit ( $\chi^2(1) = 35,63$ ;  $p < 0,001^{***}$ ). Das Überleben der hämatologischen Patienten unterscheidet sich signifikant in Abhängigkeit der Anzahl an Organdysfunktionen während der ersten 24 Stunden auf Intensivstationen.

#### **4.2.1.9 Dialyse**

Wir verglichen das Überleben der 60 auf Intensivstation dialysepflichtigen Patienten, mit Patienten, die nicht dialysepflichtig wurden oder es nie waren.

Abb. 23 zeigt die entsprechenden Überlebenskurven.

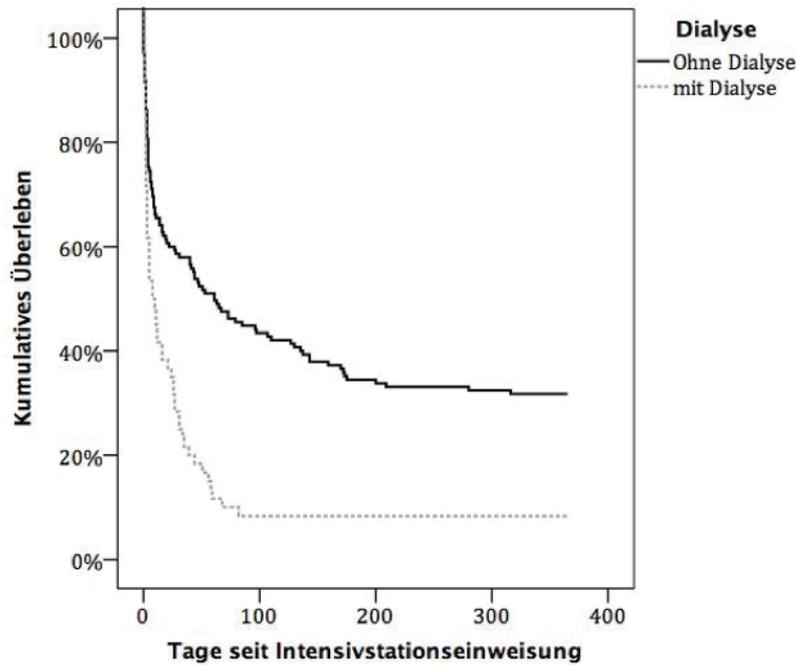


Abb. 22 Einfluss der Dialysenotwendigkeit auf das Gesamtüberleben.

Mit dem Log Rank Test überprüften wir die Unterschiedlichkeit der beiden Kurvenverläufe auf Signifikanz. Der Test bestätigte die Unterschiedlichkeit ( $\chi^2(1) = 24,17; p < 0,001^{**}$ ). Das Überleben der hämatologischen Patienten unterscheidet sich demnach signifikant in Abhängigkeit von der Dialysepflichtigkeit.

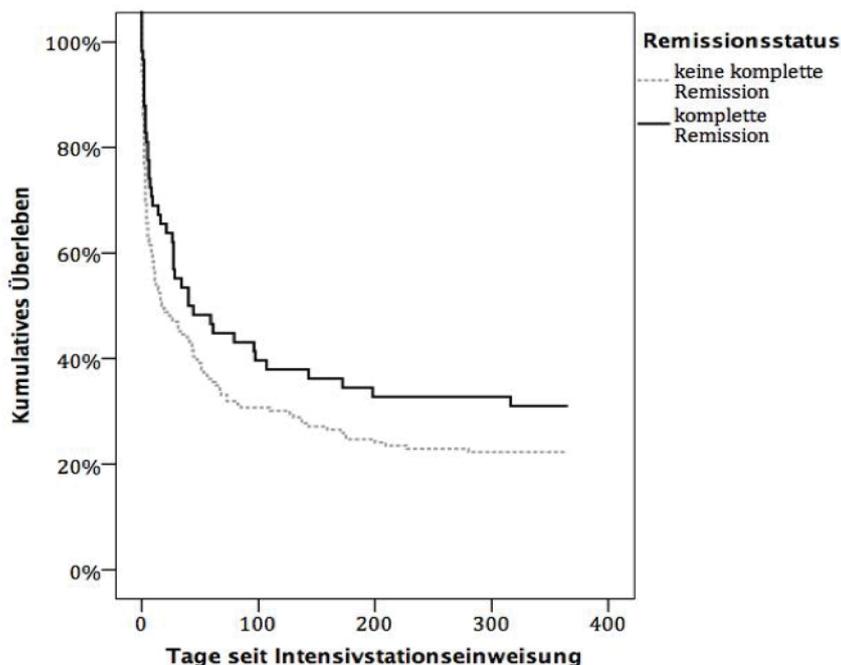
#### 4.2.1.10 Remissionsstatus

Wir führten mittels 2 x 2 Kreuztabellen mehrere  $\chi^2$  - Tests durch. Die Kreuztabellen zeigten zwar, dass Patienten mit einer kompletten Remission ein besserer Outcome hatten, als die Verteilung erwarten lassen würde, jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Remissionsstatus und Outcome nachgewiesen werden. Die Test- und p-Werte wurden in Tabelle 25 zusammengefasst.

	Testwert (df)	p- Wert
Remissionsstand Intensivverlegung x ICU Outcome	$\chi^2= 3,61 (1)$	0,058
Remissionsstand Intensivverlegung x Krankenhaus Outcome	$\chi^2= 2,19 (1)$	0,139
Remissionsstand Intensivverlegung x 6 Monats Outcome	$\chi^2= 1,81 (1)$	0,178
Remissionsstand Intensivverlegung x 1 Jahres Outcome	$\chi^2= 1,78 (1)$	0,183
Remissionsstand nach 6 Monaten x 1 Jahres Outcome	$\chi^2= 3,51 (1)$	0,061

**Tabelle 25** Chi-Quadrat Test: Remissionsstände – ICU Outcome. ICU = Intensive care unit,  $\chi$  = Chi

Mittels Kaplan Meier Kurven (Abb. 24) stellten wir den Einfluss des Remissionsstatus bei Intensivüberweisung auf das Gesamtüberleben dar. Es ist zu erkennen, dass Patienten mit einer kompletten Remission zum Zeitpunkt der Intensivüberweisung insgesamt eine bessere Überlebensrate haben. Mittels eines Log Rank Test konnten wir jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen ( $\chi^2(1) = 2,88$ ;  $p = 0,090$ ).



**Abb. 23** Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Intensivstationseinweisung auf das Gesamtüberleben.

## 4.2.2 Multivariate Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Intensivstations-Überleben

Zur Identifikation unabhängiger Einflussfaktoren auf das Überleben der Intensivstation, schlossen wir sämtliche Parameter, die in der univariaten Analyse eine Assoziation mit dem Überleben auf der Intensivstation aufwiesen, in ein zweischrittiges logistisches Regressionsmodell ein.

### 4.2.2.1 Erster Regressionsschritt:

Im ersten Schritt wurden die in der Univariatanalyse signifikanten 30 Parameter in fünf Kategorien eingeteilt. In jeder dieser Gruppen wurden im ersten Regressionsschritt Parameter mit signifikant unabhängiger Assoziation mit dem Überleben auf der Intensivstation ermittelt.

#### 4.2.2.1.1 Gruppe 1: Kreislaufparameter + Körpertemperatur

Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Druck und Körpertemperatur klärten in einer binären logistischen Regression 20,21% der Varianz (Nagelkerke  $R^2$ ) des ICU Outcomes auf,  $\chi^2 = 33,69$ ,  $p < 0,001^{***}$ . In 67,32% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten und solchen, die auf Intensivstation verstarben. Als unabhängige Prädiktoren erwiesen sich dabei die in Tabelle 26 fettgedruckten Parameter.

	Reg.K. B	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
<b>Herzfrequenz 24h</b>	<b>,01</b>	<b>,000</b>	<b>1,01</b>	<b>1,006</b>	<b>1,023</b>
Systolischer Blutdruck 24h	16,59	,997	16060494,07	,000	.
Diastolischer Blutdruck 24h	33,20	,997	2,63x10 <sup>14</sup>	,000	.
Mittlerer arterieller Druck 24h	-49,82	,997	,00	,000	.
Körpertemperatur 24h	-,16	,113	,86	,706	1,038
Konstante	6,19	,091	487,80		

**Tabelle 26 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 1: Kreislaufparameter + Körpertemperatur.** Reg. K. = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall

#### 4.2.2.1.2 Gruppe 2: Zeit-beschreibende Parameter

Das Alter, die Liegezeiten auf der Intensivstation, die Tage in der Klinik bis zur Überweisung auf die Intensivstation und die Monate von der Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung bis zur Überweisung auf die Intensivstation klärten in einer binären logistischen Regression 8,65% der Varianz (Nagelkerke  $R^2$ ) des ICU Outcomes auf,  $\chi^2 = 15,29$ ,  $p = 0,004^{**}$ . In 61,84% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten und solchen, die auf Intensivstation verstarben. Als unabhängige Prädiktoren erwiesen sich dabei, die in Tabelle 27 fettgedruckten Parameter.

	Reg.K. B	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
<b>Alter</b>	<b>,03</b>	<b>,001</b>	<b>1,03</b>	<b>1,01</b>	<b>1,05</b>
Liegezeit auf Intensivstation	-0,01	,440	,99	,97	1,01
Tage in Klinik bis Intensivstationseinweisung	,01	,052	1,01	1,00	1,03
Zeit von Erstdiagnose bis Intensivstationseinweisung	,00	,188	1,00	,99	1,00
Konstante	-1,85	,003	,16		

**Tabelle 27 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 2: Zeit-beschreibende Parameter.**  
Reg. K. = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall

#### 4.2.2.1.3 Gruppe 3: Laborchemische Blutparameter

Die in Tabelle 28 aufgelisteten Blutwerte klärten in einer binären logistischen Regression 28,50% der Varianz (Nagelkerke  $R^2$ ) des ICU Outcomes auf,  $\chi^2 = 48,58$ ,  $p < 0,001^{***}$ . In 67,82% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten und solchen, die auf Intensivstation verstarben. Als unabhängige Prädiktoren erwiesen sich dabei die in Tabelle 28 fettgedruckten Parameter.

	Reg.K. B	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Lactat 24h	-,01	,768	,99	,90	1,08
pH 24h	-1,15	,279	,32	,04	2,54
Natrium 24h	,03	,243	1,03	,98	1,08
Kalium 24h	,20	,349	1,22	,81	1,85
<b>Serum Bikarbonat 24h</b>	<b>-,10</b>	<b>,014</b>	<b>,91</b>	<b>,84</b>	<b>,98</b>
<b>Urinmenge 24h</b>	<b>,00</b>	<b>,037</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>
Serum Kreatinin 24h	,14	,526	1,15	,74	1,80
Serum Harnstoff 24h	,00	,763	1,00	,99	1,01
Serum Bilirubin 24h	,04	,254	1,04	,97	1,13
Leukozyten 24h	,00	,892	1,00	1,00	1,00
Hämatokrit 24h	,03	,317	1,03	,97	1,10
<b>Thrombozyten 24h</b>	<b>-,01</b>	<b>,010</b>	<b>,99</b>	<b>,99</b>	<b>1,00</b>
Konstante	5,25	,516	190,03		

**Tabelle 28 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 3: Blutparameter.** Reg. K. = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall

#### 4.2.2.1.4 Gruppe 4: Atmungsparameter

Die in Tabelle 29 aufgelisteten Atmungsparameter der Patienten klärten in einer binären logistischen Regression 19,94% der Varianz (Nagelkerke  $R^2$ ) des ICU Outcomes auf,  $\chi^2 = 33,05$ ,  $p < 0,001^{***}$ . In 66,18% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten und solchen, die auf Intensivstation verstarben. Als unabhängige Prädiktoren erwiesen sich dabei die in Tabelle 29 fettgedruckten Parameter.

	Reg.K. B	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
pCO <sub>2</sub> 24h	,02	,173	1,02	,99	1,04
<b>pO<sub>2</sub> 24h</b>	<b>,03</b>	<b>,033</b>	<b>1,03</b>	<b>1,00</b>	<b>1,06</b>
FiO <sub>2</sub> 24h	,01	,482	1,01	,98	1,04
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 24h	-,01	,058	,99	,98	1,00
Konstante	-1,93	,069	,14		

**Tabelle 29 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 4: Atmungsparameter.** Reg. K. = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall, pCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck, pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstoffkonzentration

#### 4.2.2.1.5 Gruppe 5: Sonstige Parameter

Das Geschlecht, ein infektiöser vs. ein nicht- infektiöser Überweisungsgrund, die Behandlung mittels mindestens einer Stammzelltransplantation, der Gebrauch von invasiver Beatmung und Vasopressoren sowie die hämatologische Diagnose klärten in einer binären logistischen Regression 49,49% der Varianz (Nagelkerke  $R^2$ ) des ICU Outcomes auf,  $\chi^2 = 96,95$ ,  $p < 0,001^{***}$ . In 78,95% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten und solchen, die auf Intensivstation verstarben. Als unabhängige Prädiktoren erwiesen sich dabei die in Tabelle 30 fettgedruckten Parameter.

	Reg.K. B	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
<b>Überweisungsgrund (Infektion)</b>	<b>-1,45</b>	<b>,001</b>	<b>,23</b>	<b>,10</b>	<b>,56</b>
STX	,21	,583	1,23	,58	2,61
<b>Beatmung</b>	<b>3,63</b>	<b>,000</b>	<b>37,60</b>	<b>6,71</b>	<b>210,74</b>
Vasopressoren	-,51	,570	,60	,10	3,48
Geschlecht	-,13	,732	,88	,42	1,85
Dummy_Lymphome	-,38	,398	,68	,28	1,65
Dummy_Myelome	,26	,602	1,30	,48	3,49
Dummy_ALL	,13	,848	1,14	,29	4,46
Dummy_Sonstiges	1,16	,426	3,18	,18	54,63
Konstante	-,48	,533	,62		

**Tabelle 30 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 5: Sonstige Parameter.** Reg. K. = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall, STX = Stammzelltransplantation, ALL = akute lymphatische Leukämie

#### 4.2.2.2 Zweiter Regressionsschritt

Die im ersten Regressionsschritt signifikanten Parameter aus allen Gruppen wurden in einer zweiten Regressionsanalyse miteinander verglichen.

Herzfrequenz, Patientenalter, Bikarbonatkonzentration im Blut, Urinausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation, Thrombozytenanzahl, Infektion als Überweisungsgrund, arterieller Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) und der Einsatz von invasiver Beatmung klärten

in der binären logistischen Regression 59,33% der Varianz (Nagelkerke R<sup>2</sup>) des ICU Outcomes auf,  $\chi^2 = 118,93$   $p < 0,001^{***}$ . In 83,66% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten und solchen, die auf Intensivstation verstarben. Als unabhängige Prädiktoren erwiesen sich das Serumbikarbonat, die Thrombozytenzahl, Infektion und die Notwendigkeit invasiver Beatmung, wie in Tabelle 31 dargestellt.

	Reg.K. B	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Herzfrequenz 24h	,008	,115	1,008	,998	1,018
Alter	,013	,346	1,013	,986	1,041
<b>Serum Bikarbonat 24h</b>	<b>-,119</b>	<b>,003</b>	<b>,888</b>	<b>,821</b>	<b>,960</b>
Urinmenge 24h	,000	,061	1,000	1,000	1,000
<b>Thrombozyten 24h</b>	<b>-,005</b>	<b>,027</b>	<b>,995</b>	<b>,991</b>	<b>,999</b>
<b>Überweisungsgrund (Infektion)</b>	<b>-1,335</b>	<b>,012</b>	<b>,263</b>	<b>,093</b>	<b>,745</b>
<b>Beatmung</b>	<b>3,368</b>	<b>,000</b>	<b>29,018</b>	<b>9,778</b>	<b>86,111</b>
pO <sub>2</sub> 24h	,002	,828	1,002	,981	1,024
Konstante	,385	,830	1,470		

**Tabelle 31** Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 6: Unabhängige Parameter im Vergleich. Reg. K. = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall, pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck

## 4.3 Detaillierte Betrachtung der Prognosescores

### 4.3.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Beschreibung der Prognosesysteme erfolgt in Tabelle 32.

	N	Min	Max	Median	Mittelwert	SD
<b>APACHE II Score 24h</b>	200	14	50	23	23,53	5,48
<b>SAPS II 24h</b>	199	16	101	50	51,53	16,44
<b>SOFA Score 24h</b>	204	1	19	10	9,72	3,73
<b>SOFA Score 48h</b>	171	0	19	10	9,49	3,93

**Tabelle 32** Deskriptive Statistik der Scoringssysteme

## 4.3.2 Interferenzstatistik

### 4.3.2.1 APACHE II Score

Wir verglichen die Verteilung der APACHE II Score Werte in Bezug auf das Überleben auf Intensivstation. Abb. 25 zeigt das Ergebnis. Die Häufigkeitsverteilung der APACHE II Werte ist für die Gruppe der auf Intensivstation verstorbenen Patienten nach rechts verschoben. Da die Daten nicht normalverteilt sind und keine Intervallskalierung vorliegt, führten wir einen Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der Rangsummen durch. Der Test zeigte, dass die APACHE II Werte der Patienten, die auf der Intensivstation gestorben sind (Median = 25) signifikant höher waren, als die der Patienten, die überlebten (Median = 21),  $U = 2587,00$ ;  $z = -5,91$ ;  $p < 0,001^{***}$ , zweiseitig getestet.

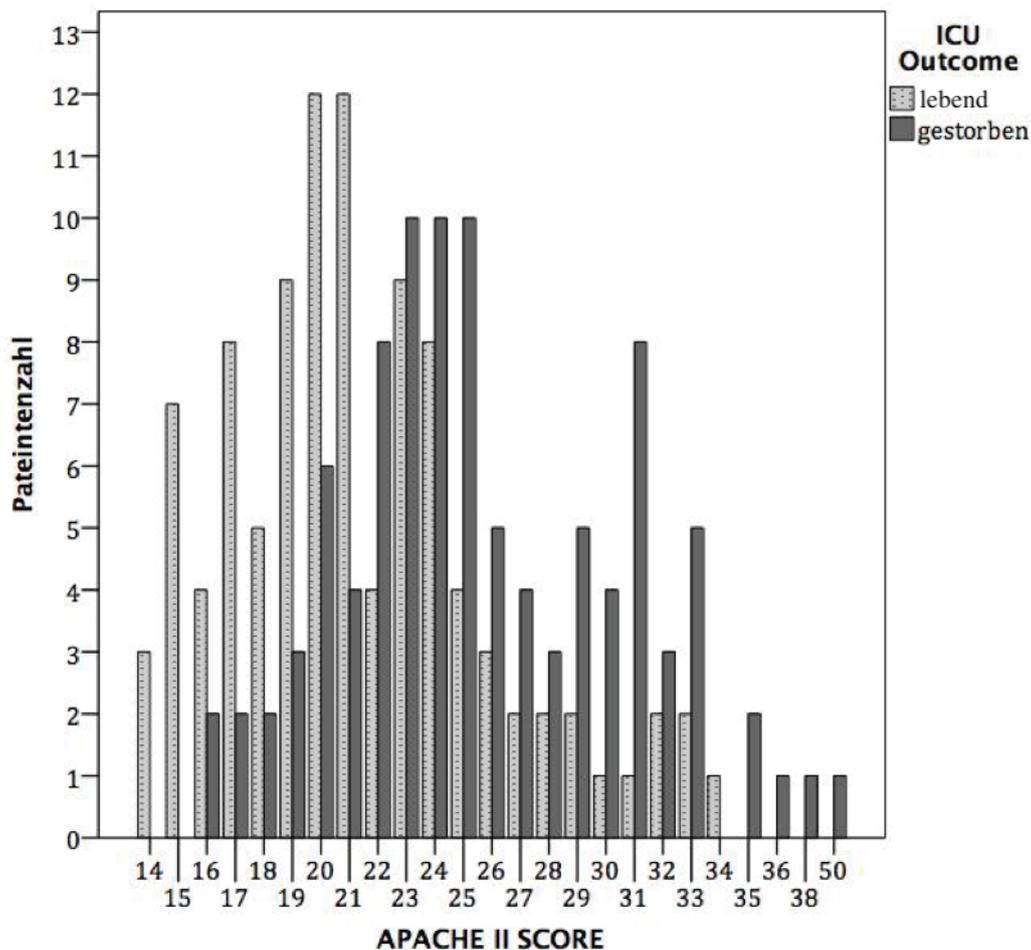
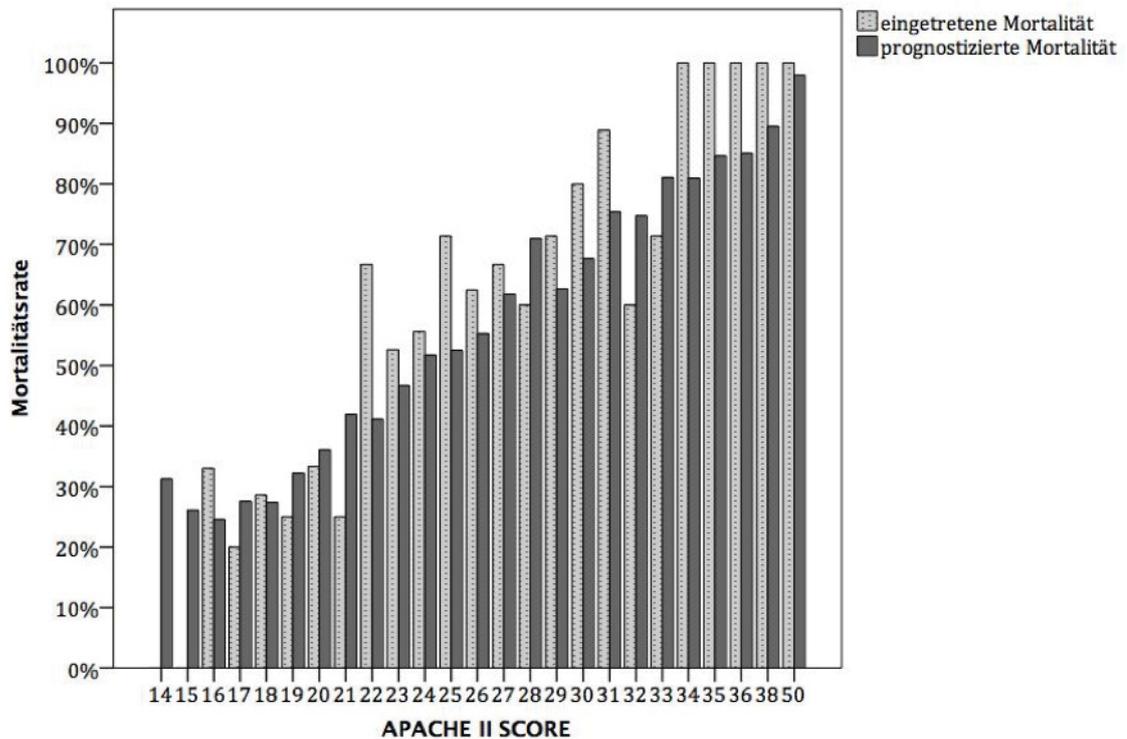


Abb. 24 APACHE II Score Werte in Bezug auf das ICU Outcome. ICU = Intensive care unit, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Abb. 26 zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen der tatsächlich eingetretenen Mortalität und der vom APACHE II Score prognostizierten Mortalität. Die tatsächlich eingetretene Mortalität liegt aber in den Bereichen hoher APACHE II Werte über der prognostizierten Mortalität.



**Abb. 25 Vergleich der tatsächlich eingetretenen Mortalität und der von APACHE II Score berechneten Mortalität.** APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Das vom APACHE II Wert abhängige Gesamtüberleben ist in Abb. 27 dargestellt. Patienten mit einem APACHE II Score von >19 weisen ein signifikant schlechteres Überleben auf als Patienten mit einem APACHE II Score von 19 ( $2(1) = 23,37$ ;  $p < 0,001^{***}$ ). Die mediane Überlebenszeit liegt für die Patientengruppe mit APACHE II < 19 bei 16 Tagen, während sie für die übrigen Patienten nicht erreicht wurde.

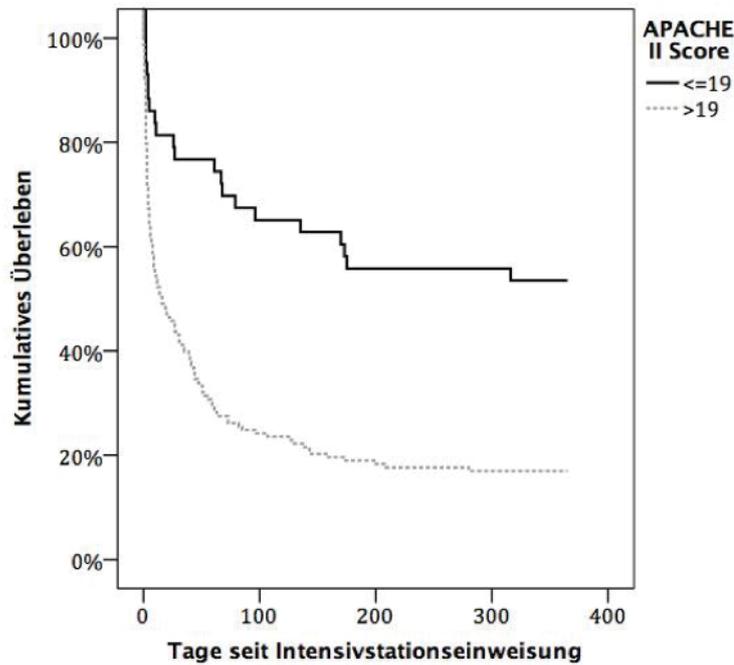
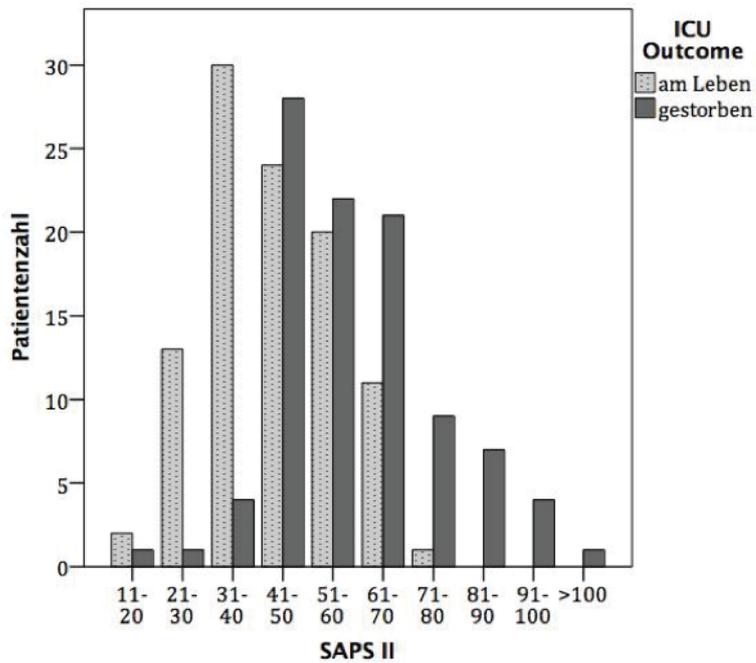


Abb. 26 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des APACHE II Score Wertes auf das Gesamtüberleben. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

#### 4.3.2.2 SAPS II

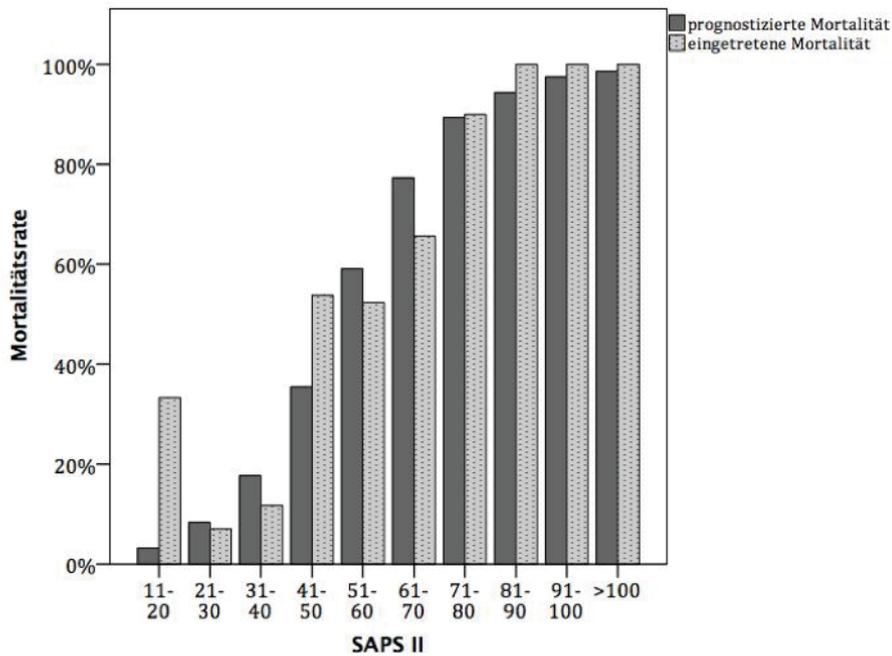
Wir verglichen die Verteilung der SAPS II Werte in Bezug auf das ICU Outcome. Abb. 28 zeigt das Ergebnis. Wie bereits für den APACHE II Score gezeigt, zeigt auch beim SAPS II die Häufigkeitsverteilung, eine Rechtverschiebung für Patienten, die auf Intensivstation starben. Da die Daten nicht normalverteilt sind und keine Intervallskalierung vorliegt, führten wir einen Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der Rangsummen durch. Der Test zeigte dass die SAPS II Werte der Patienten, die auf der Intensivstation gestorben sind (Median = 57), signifikant höher waren, als die der Patienten, die nicht auf der Intensivstation gestorben sind (Median = 42),  $U = 2255,50$ ;  $z = -6,63$ ;  $p < 0,001^{***}$ , zweiseitig getestet.



**Abb. 27** SAPS II Werte in Bezug auf das ICU Outcome. ICU = Intensive care unit, SAPS = Simplified Acute Physiology Score

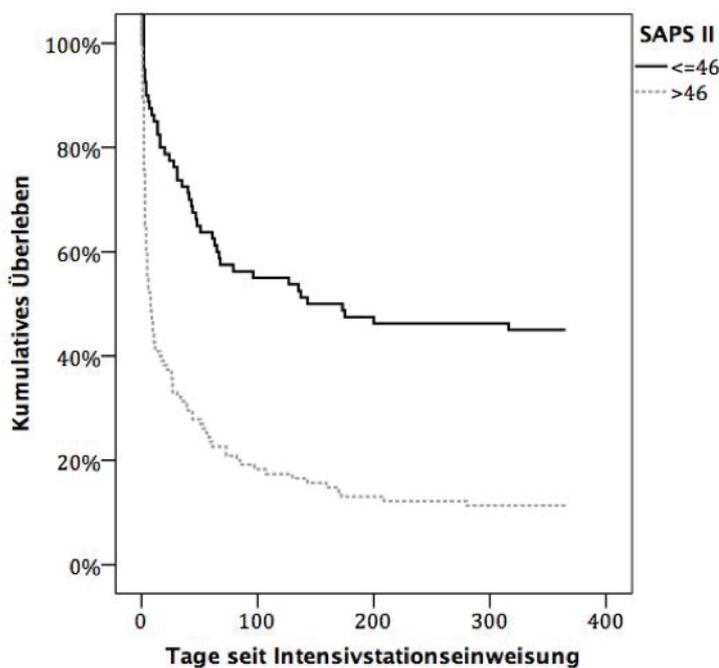
Abb. 29 zeigt einen Vergleich zwischen der tatsächlich eingetretenen Mortalität und der vom SAPS II prognostizierten Mortalität, aufgeteilt nach Score Werten.

Während eine weitgehende Übereinstimmung zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem Überleben zu beobachten ist, fällt auf, dass in der Gruppe mit den niedrigsten SAPS II Werten (11 bis 20 Punkte) die Mortalität mit 38% deutlich höher ist als vorhergesagt.



**Abb. 28 Vergleich der tatsächlich eingetretenen Mortalität und der von SAPS II berechneten Mortalität.** SAPS = Simplified Acute Physiology Score

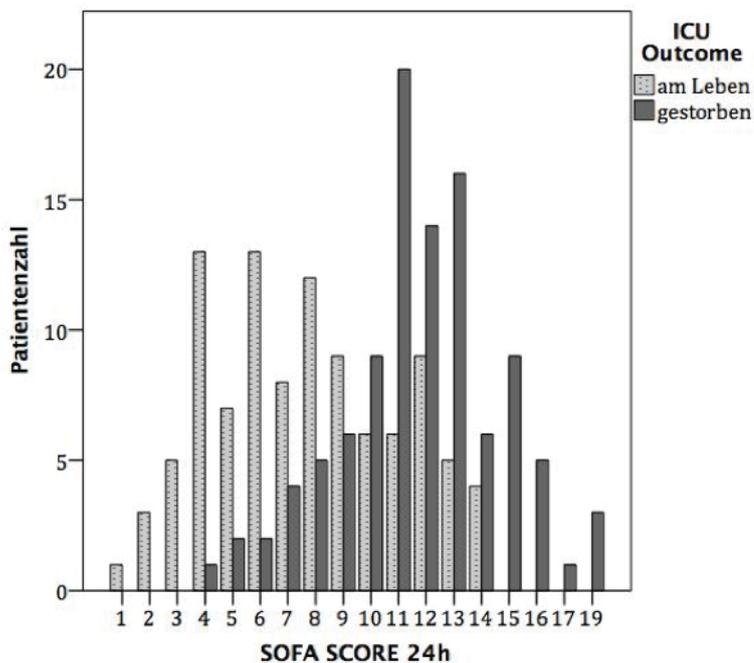
Das Gesamtüberleben ist in Abb. 30 dargestellt. Patienten mit einem SAPS II von >46 haben ein deutlich längeres Überleben als Patienten mit einem SAPS II von ≤46. Mit dem Log Rank Test wiesen wir einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach ( $\chi^2(1) = 39,97$ ;  $p < 0,001^{***}$ ).



**Abb. 29 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des SAPS II Wertes auf das Gesamtüberleben.** SAPS = Simplified Acute Physiology Score

### 4.3.2.3 SOFA Score 24h

Wir verglichen die Verteilung der SOFA Werte in Bezug auf das Überleben auf Intensivstation. Abb. 31 zeigt das Ergebnis. Auch für den SOFA 24h ist eine deutliche Rechtsverschiebung der Häufigkeitsverteilung für auf Intensivstation verstorbene Patienten zu sehen. Da die Daten nicht normalverteilt sind und keine Intervallskalierung vorliegt, führten wir einen Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der Rangsummen durch. Der Test zeigte dass die SOFA Score Werte der Patienten die auf der Intensivstation gestorben sind (Median = 12), signifikant höher waren, als die der Patienten, die nicht auf der Intensivstation gestorben sind (Median = 8),  $U = 1987,50$ ;  $z = -7,65$ ;  $p < 0,001^{***}$ , zweiseitig getestet.

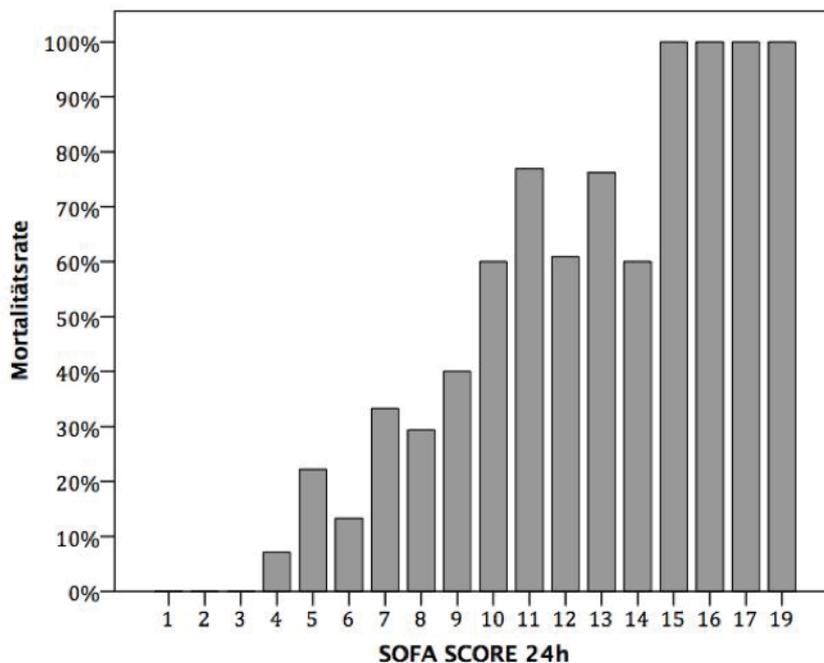


**Abb. 30 SOFA Score Werte in Bezug auf das ICU Outcome.** ICU = Intensive care unit, SOFA = Sequential Organ Failure-Assessment

In Abb. 32 ist die Mortalität unserer Patienten bezogen auf den SOFA Score Wert dargestellt. Es ist zu sehen, dass mit steigendem SOFA Score auch die Mortalität ansteigt. Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen SOFA Score und beobachteter Mortalität führten wir eine Korrelationsanalyse durch. Da die Daten nicht intervallskaliert waren führten wir die Spearman Rangkorrelation

durch. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $r_s = 0,89$ ;  $p < 0,001^{***}$ , zweiseitig getestet).

Da der SOFA Score kein prognostischer Score ist und somit zu erwartende Mortalitätsraten nicht zur Verfügung stehen, kann kein Vergleich zwischen beobachteter und prognostizierter Mortalität gemacht werden.



**Abb. 31 Mortalitätsrate der Patienten bezogen auf den SOFA Score Wert.** SOFA = Sequential Organ Failure-Assessment

Das Gesamtüberleben ist in Abb. 33 dargestellt. Man kann erkennen, dass Patienten mit einem SOFA Score von  $>10$  eine deutlich niedrigere Überlebensrate haben, als Patienten mit einem SOFA Score von  $\leq 10$ . Mit dem Log Rank Test überprüften wir die Unterschiedlichkeit der beiden Kurvenverläufe auf Signifikanz. Der Test bestätigte die Signifikanz ( $\chi^2(1) = 54,26$ ;  $p < 0,001^{***}$ ). Das Überleben der hämatologischen Patienten unterscheidet sich demnach hochsignifikant in Abhängigkeit von einem SOFA Score  $\leq 10$  oder  $>10$ .

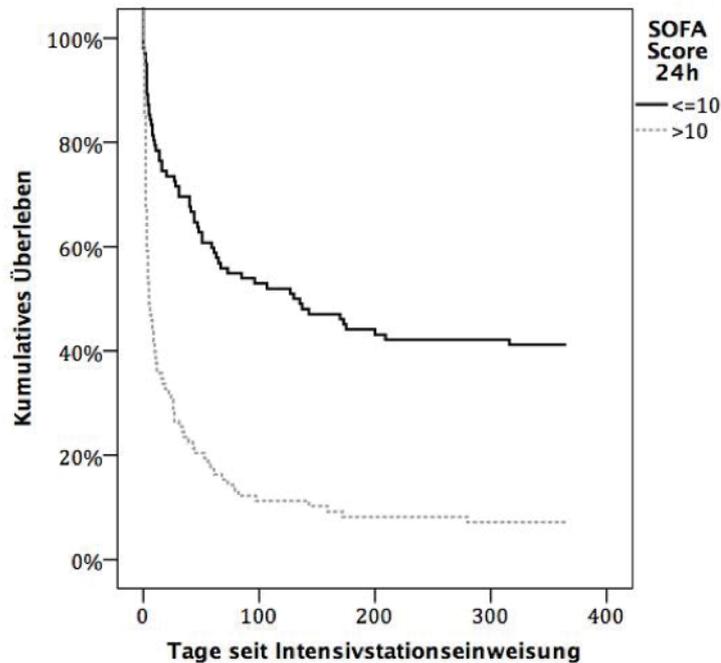


Abb. 32 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des SOFA Score Wertes auf das Gesamtüberleben. SOFA = Sequential Organ Failure-Assessment

#### 4.3.3 Modellierung eines vereinfachten Hochrisiko Scores: *Prediction of Intensive Care Treatment Outcome (PICO) Score*

APACHE II, SAPS II und auch der SOFA Score sind dafür geeignet, eine prognostische Vorhersage bezüglich des Überlebens der Intensivstation als auch bezüglich des Gesamtüberlebens zu machen. Die Komplexität in der Berechnung der drei Bewertungssysteme führte uns dazu, alle uns vorliegenden klinischen und laborchemischen Parameter erneut auf ihre Eignung für eine Prognosebewertung zu prüfen. Zudem wollten wir in Analogie zum SOFA Score eine Bewertung der Schwere der Erkrankung anhand leichter zu ermittelnder klinischer und laborchemischer Parameter prüfen.

Für die Auswahl von Parametern für dieses Bewertungssystem definierten wir folgende Kriterien:

1. Jeder Parameter soll in den univariaten statistischen Analysen einen signifikanten Einfluss auf das ICU Outcome zeigen.
2. Jeder Parameter soll eine Hochrisiko-Patientengruppe definieren. Diese Hochrisiko-Gruppe soll eine kumulative Intensivstations-Mortalitätsrate

von mindestens 80% aufweisen. Die minimale Größe für die Hochrisiko-Gruppe legten wir auf 5% der Gesamtpopulation fest, um zu kleine Hochrisikopopulationen zu vermeiden.

3. Jeder Parameter soll vor Einleitung von Organersatzverfahren bzw. organunterstützenden Verfahren, wie invasive Beatmung oder Katecholamintherapie, auch während einer normalstationären Behandlung, zu erheben sein. Auf Parameter, die sich erst durch intensivmedizinische Maßnahmen ergaben, wie beatmungsspezifische Parameter wurde verzichtet. Die Parameter mussten demnach für das medizinische Personal schon verfügbar sein, bevor ein Patient auf die Intensivstation verlegt wurde.

Wir konnten acht Parameter aus über 100 erhobenen Parametern finden, die oben genannte Kriterien erfüllten. Für jeden der acht Parameter bestimmten wir den Wertebereich, der die Hochrisiko-Patientengruppe mit einer Mindestmortalität von 80% definierte. Tabelle 33 führt die Hochrisiko-Wertebereiche für jeden der acht Parameter, sowie die Gruppengrößen der korrespondierenden Hochrisikogruppen auf. Der Grenzwert ist definiert, als der erste Wert eines Parameters, der eine kumulative Mortalitätsrate der Hochrisikogruppe von mindestens 80% erreicht.

Abbildung 34 zeigt beispielhaft die Kurven für Bikarbonat in mmol/l. Unter einem Bikarbonatspiegel von 15,5 mmol/l wird eine kumulative Mortalitätsrate von 80% erreicht wird. Die Größe der Hochrisikogruppe beträgt dabei n=36, dies entspricht 15,79% der Gesamtpopulation.

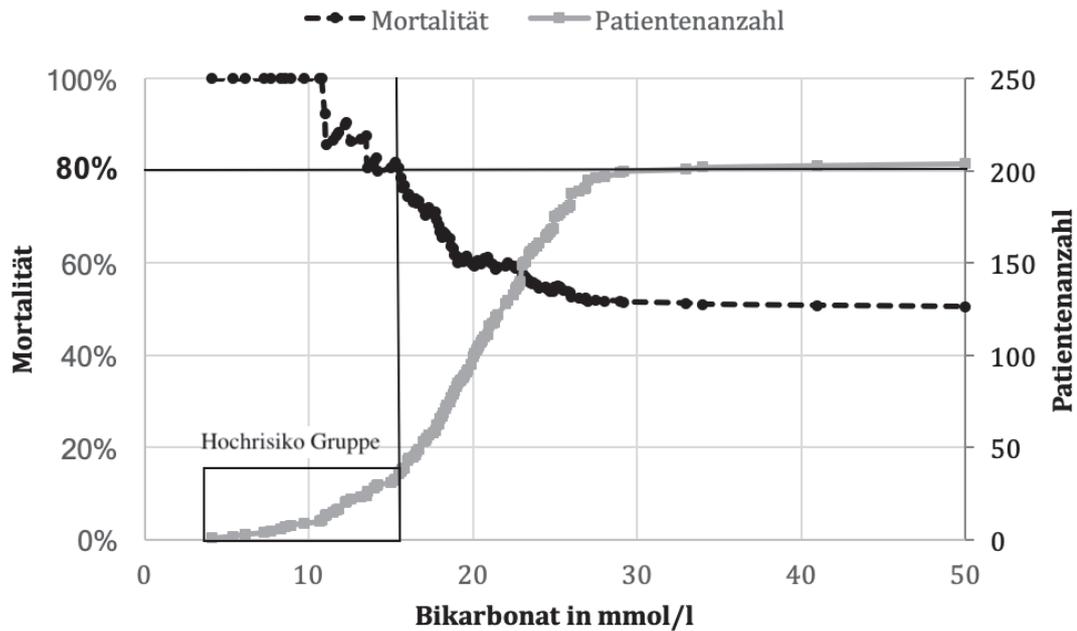


Abb. 33 Kumulative Mortalitätsrate in Abhängigkeit des Bikarbonatspiegels. mmol = Millimol, l = Liter

	Hochrisiko Wertebereich	Hochrisiko-Gruppe (n)
<b>pH</b>	$\leq 7,23$	55
<b>Lactat</b> (mmol/l)	$\geq 7,0$	21
<b>Kalium</b> (mEq/l)	$\geq 5,7$	16
<b>Bikarbonat</b> (mEq/l)	$\leq 15,5$	36
<b>Kreatinin</b> (mg/dl)	$\geq 3,0$	16
<b>Urinmenge</b> (l/24h)	$\leq 1$	33
<b>Herzfrequenz</b>	$\geq 180$	14
<b>MAP</b>	$\leq 46$	16

Tabelle 33 Parameter und Grenzwerte des PICTO Scores für die Definition der Hochrisikogruppen. mmol = Millimol, l = Liter, mEq = Milliequivalent, mg = Milligramm, dl = Deziliter, h = Stunde, PICTO = Prediction of Intensive Care Treatment Outcome, n = Anzahl

Zur Berechnung des Scores wird für jeden Parameter, der einen Wert im prognostisch ungünstigen Bereich aufweist, ein Punkt vergeben. Der Score wird berechnet, indem man die einzelnen aus den acht Einzelparametern ermittelten Punkte addiert. Aus den acht Parametern ergibt sich somit ein maximal

erreichbarer Score von acht Punkten. Der hiermit ermittelte Score wurde als PICTO (*Prediction of Intensive Care Treatment Outcome*) bezeichnet.

Ein PICTO Score wurde in dieser Studie nur für diejenigen Patienten berechnet, bei denen alle acht Parameter vollständig vorlagen. Wir konnten mit unseren Daten einen PICTO Score für 202 Patienten bestimmen. Sechszwanzig Patienten wurden aufgrund unvollständiger Daten nicht berücksichtigt.

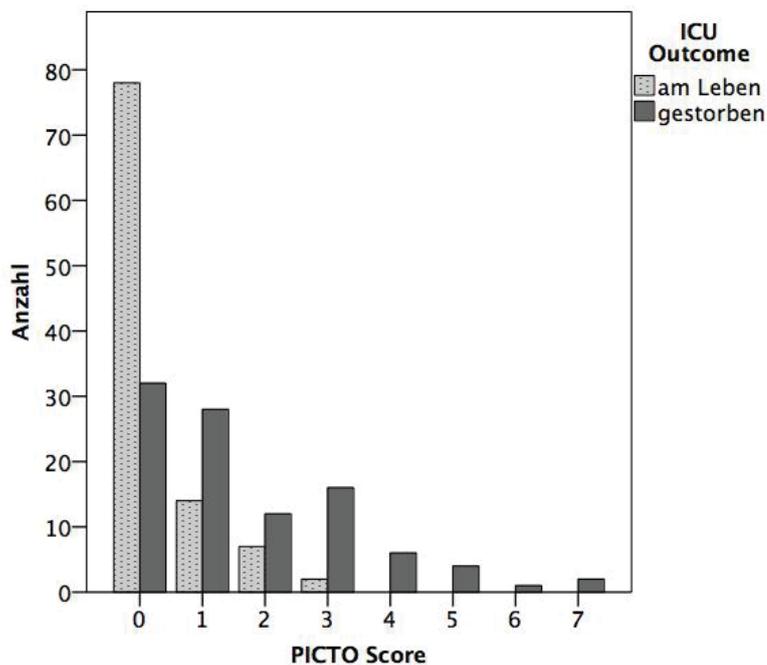
In Tabelle 34 wird die durchschnittliche Intensiv- und Krankenhaus-Mortalitätsrate der Patienten, aufgeteilt nach PICTO Score Wert dargestellt. Es zeigt sich, dass kein Patient mit einem PICTO Score Wert von vier oder größer die Intensivstation bzw. den Krankenhausaufenthalt überlebt hat. Patienten mit drei Punkten wiesen ebenfalls eine sehr hohe Mortalitätsrate von 88,9% auf. Diese Gruppe mit höchstem Mortalitätsrisiko ( $\geq 3$  Punkte) umfasst 31 Patienten (15,3%). Hiervon lässt sich eine Patientengruppe mit intermediärer Mortalität abgrenzen. Diese Patienten erreichten 1 oder 2 PICTO Punkte und wiesen eine Mortalität auf Intensivstation von 66,67% bzw. 63,16% auf. Diese Gruppe umfasste 61 Patienten (30,2%). Patienten mit 0 PICTO Punkten hatten die beste Überlebensrate. Ihre Mortalität betrug 29,10% auf der Intensivstation. Diese Gruppe umfasste 110 Patienten (54,5%).

Wir verglichen die Verteilung der PICTO Score Werte in Bezug auf das Intensivstations-Überleben. Abb. 35 zeigt das Ergebnis.

Da die Daten nicht normalverteilt sind und keine Intervallskalierung vorliegt, führten wir einen Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der Rangsummen durch. Der Test zeigte, dass die PICTO Scorewerte der Patienten, die auf der Intensivstation gestorben sind signifikant höher waren, als die der Patienten, die nicht auf der Intensivstation gestorben sind,  $U = 2514,00$ ;  $z = -6,084$ ;  $p < 0,001^{***}$ , zweiseitig getestet.

	Häufigkeit	ICU Mortalität	Krankenhaus Mortalität
<b>0 Punkte</b>	110	29,10%	44,55%
<b>1 Punkt</b>	42	66,67%	71,43%
<b>2 Punkte</b>	19	63,16%	84,21%
<b>3 Punkte</b>	18	88,89%	94,44%
<b>4 Punkte</b>	6	100,00%	100,00%
<b>5 Punkte</b>	4	100,00%	100,00%
<b>6 Punkte</b>	1	100,00%	100,00%
<b>7 Punkte</b>	2	100,00%	100,00%

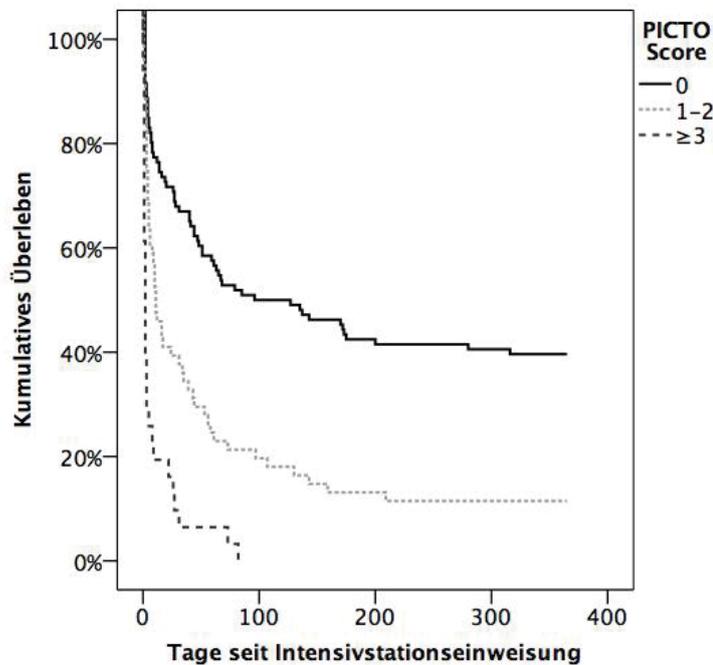
**Tabelle 34 Intensivstations- und Krankenhautmortalität der Patienten aufgeteilt nach PICTO Score Wert.** ICU = Intensive care unit



**Abb. 34 PICTO Score Werte in Bezug auf das ICU Outcome.** ICU = Intensive care unit, PICTO = Prediction of Intensive Care Treatment Outcome

In Abb. 36 ist das Gesamtüberleben der Patienten in drei Risikogruppen dargestellt. Patienten mit einem PICTO Scorewert von 1-2 Punkten oder von  $\geq 3$  Punkten weisen deutlich niedrigere Überlebensraten auf als Patienten mit einem Score Wert von null Punkten. Mit dem Log Rank Test überprüften wir die

Unterschiedlichkeit der Kurvenverläufe auf Signifikanz. Patienten mit 0 Punkten erreichten eine mediane Überlebenszeit von 135 Tagen, während mit 1-2 Punkten ein medianes Überleben von 11 Tagen und mit  $\geq 3$  Punkten ein medianes Überleben von 2 Tagen erreicht wurde ( $\chi^2(2) = 83,484$ ;  $p < 0,001^{***}$ ).



**Abb. 35 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des PICTO Score Wertes auf das Gesamtüberleben.**  
 PICTO = Prediction of Intensive Care Treatment Outcome

#### 4.3.4 Vergleich der Prognosescores

Wir untersuchten alle vier Scoringsysteme in einer separaten multivariaten Analyse. Die in Tabelle 35 aufgelisteten Scoringsysteme klärten in einer binären logistischen Regression 43,00% der Varianz (Nagelkerke  $R^2$ ) des ICU Outcomes auf,  $\chi^2 = 77,398$ ,  $p = 0,001^{***}$ . In 74,87% der Fälle gelang mit Hilfe der o.g. Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten und solchen, die auf Intensivstation verstarben. Als signifikante Prädiktoren erwiesen sich dabei die in Tabelle 35 fettgedruckten Scoringsysteme:

	Reg.K. B	p-Wert	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
APACHE II Score 24h	,03	,573	1,04	,93	1,14
SAPS II 24h	,00	,907	1,00	,96	1,04
<b>SOFA Score 24h</b>	<b>,30</b>	<b>,000</b>	<b>1,36</b>	<b>1,17</b>	<b>1,57</b>
<b>PICTO Score 24h</b>	<b>,46</b>	<b>,039</b>	<b>1,59</b>	<b>1,03</b>	<b>2,47</b>
Konstante	-4,19	,000	,02		

**Tabelle 35 Multivariate Regressionsanalyse Scoringssysteme.** KI = Konfidenzintervall, h = Stunde, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS = Simplified Acute Physiology Score, SOFA = Sequential Organ Failure-Assessment, PICTO = Prediction of Intensive Care Treatment Outcome

Wie Tabelle 35 zeigt, konnte in der multivariaten Analyse nur für den SOFA Score und den PICTO Score eine unabhängige Assoziation mit dem Überleben auf der Intensivstation nachgewiesen werden.

## 4.4 Subpopulation: Stammzelltransplantierte Patienten

### 4.4.1 Deskriptive Statistik

Es wurden insgesamt 94 Stammzelltransplantationen durchgeführt, bevor die Patienten auf Intensivstation überwiesen wurden. Einige Patienten erhielten mehrere Stammzelltransplantationen. Die genauen Eigenschaften der einzelnen Transplantationen sind in den Tabellen 36-38 detailliert erfasst.

	1 STX	2 STX	3 STX
<b>Allogen</b>	49 (76,56%)	13 (46,43%)	1 (50,00%)
<b>Autolog</b>	15 (23,44%)	13 (46,43%)	1 (50,00%)
<b>Chord Blood</b>	0 (0,00%)	2 (7,14%)	0 (0,00%)
<b>GESAMT</b>	<b>64</b>	<b>28</b>	<b>2</b>

**Tabelle 36 Stammzellquellen der Patienten.** STX = Stammzelltransplantation.

	1 STX	2 STX	3 STX
Allogen, Fremdspender	42 (85,71%)	10 (76,92%)	1 (100,00%)
Allogen, Familienspender	7 (14,29%)	3 (23,08%)	0 (0,00%)
<b>GESAMT</b>	<b>49</b>	<b>13</b>	<b>1</b>

**Tabelle 37 Spenderherkunft.** STX = Stammzelltransplantation

	1 STX	2 STX	3 STX
Allogen, HLA Match	37 (75,51%)	11 (84,62%)	0 (0,00%)
Allogen, HLA Mismatch	12 (24,49%)	2 (15,38%)	1 (100,00%)
<b>GESAMT</b>	<b>49</b>	<b>13</b>	<b>1</b>

**Tabelle 38 HLA Matching.** STX = Stammzelltransplantation, HLA = Human leucocyte antigen

Wir berechneten die Dauer von dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation bis zur Aufnahme auf der Intensivstation. Diesen Zeitraum teilten wir in drei Zeitspannen ein (siehe Tab. 39). Die Aplasiezeit wurde anhand der Leukozytenzahl bestimmt. Wenn die Leukozytenzahl drei Tage infolge über 1000/ $\mu$ l anstieg, galt die Aplasiezeit als beendet.

	1 STX	2 STX	3 STX
In Aplasie auf ICU	22 (34,4%)	11 (39,3%)	0 (0%)
Nach Aplasie bis 100 Tage nach STX auf ICU	16 (25%)	5 (17,9%)	0 (0%)
Über 100 Tage nach STX auf ICU	26 (40,6%)	12 (42,9%)	2 (100%)
<b>GESAMT</b>	<b>64</b>	<b>28</b>	<b>2</b>

**Tabelle 39 Aplasiezeit Einteilung:** ICU = Intensive care unit,, STX = Stammzelltransplantation

#### 4.4.1.1 GvHD und VOD

Einundzwanzig unserer 228 Patienten litten an einer GvHD nach einer Stammzelltransplantation. Fünfzehn Patienten waren von einer akuten GvHD betroffen und sechs Patienten von einer chronischen GvHD.

Fünf Patienten litten an einer *Veno occlusive disease* (VOD).

#### 4.4.2 Interferenzstatistik

##### 4.4.2.1 Stammzelltransplantation und Überleben

In Tabelle 40 sind die Überlebensraten transplantierte Patienten den Überlebensraten nicht transplantierte Patienten gegenübergestellt.

	Gesamtpopulation	Keine STX	Mind. 1 STX
<b>ICU Outcome</b>	Am Leben: 111 (48,68%)	Am Leben: 67 (50,00%)	Am Leben: 44 (46,81%)
	Gestorben: 117 (51,32%)	Gestorben: 67(50,00%)	Gestorben: 50(53,19%)
<b>Krankenhaus Outcome</b>	Am Leben: 86 (37,72%)	Am Leben: 52 (38,81%)	Am Leben: 34 (36,17%)
	Gestorben: 142 (62,28%)	Gestorben: 82(61,19%)	Gestorben: 60(63,83%)
<b>6 Monats Outcome</b>	Am Leben: 62 (27,68%)	Am Leben: 39 (29,77%)	Am Leben: 23 (24,73%)
	Gestorben: 162 (72,32%)	Gestorben: 92 (70,23%)	Gestorben: 70 (75,27%)
<b>1 Jahres Outcome</b>	Am Leben: 55 (24,55%)	Am Leben: 37 (28,24%)	Am Leben: 18 (19,35%)
	Gestorben: 169 (75,45%)	Gestorben: 94(71,76%)	Gestorben: 75(80,65%)

**Tabelle 40 Outcomes aufgeteilt nach dem Transplantationsstatus.** ICU = Intensive care unit, STX = Stammzelltransplantation

Mittels Kreuztabellen und dem  $2 \times 2 \chi^2$  - Test untersuchten wir welchen Einfluss der Transplantationsstatus auf das Outcome unseres Patientenkollektives hatte. Die Ergebnisse der  $2 \times 2 \chi^2$  - Tests sind in Tabelle 41 dargestellt. Es zeigt sich, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Überleben und dem Transplantationsstatus vorliegt.

	Testwert (dx)	p- Wert
<b>Transplantationsstatus x ICU Outcome</b>	$\chi^2(1)= 0,23$	0,635
<b>Transplantationsstatus x Krankenhaus Outcome</b>	$\chi^2(1)= 0,16$	0,686
<b>Transplantationsstatus x 6 Monats Outcome</b>	$\chi^2(1)= 0,69$	0,406
<b>Transplantationsstatus x 1 Jahres Outcome</b>	$\chi^2(1)= 2,32$	0,128

**Tabelle 41 Chi Quadrat Test: Transplantationsstatus in Bezug auf verschiedene Outcomes,** ICU = Intensive care unit

Mittels Kaplan Meier Kurven untersuchten wir den Einfluss von Stammzelltransplantationen auf das Gesamtüberleben. In Abb. 37 sind die Kaplan Meier Kurven aufgetragen, die den Einfluss der Anzahl von durchgeführten Stammzelltransplantationen auf das Gesamtüberleben zeigen. Statistisch signifikante Unterschiede konnten mit Hilfe des Log Rank Test nicht nachgewiesen werden ( $\chi^2(2) = 1,10$ ;  $p = 0,577$ ).

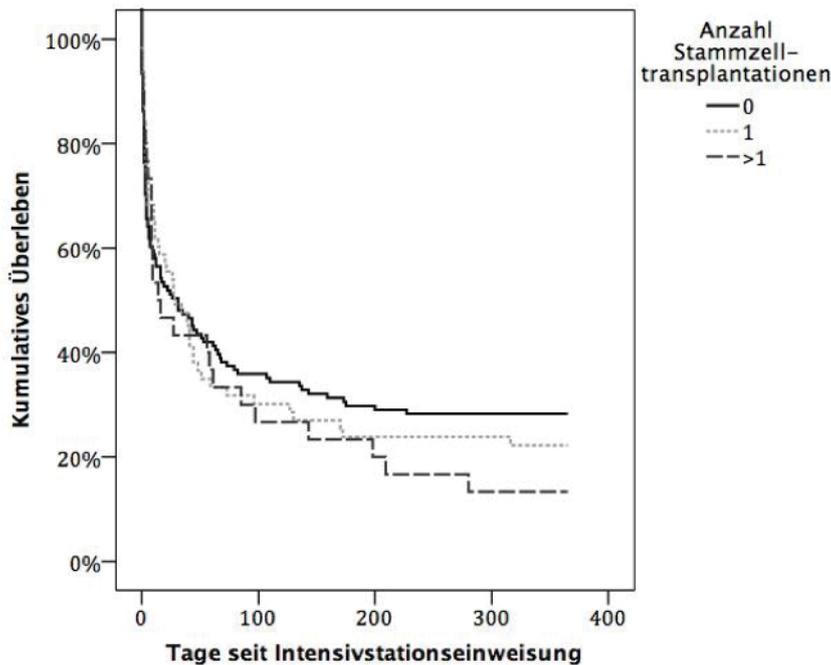


Abb. 367 Kaplan Meier Kurve: Einfluss von stattgefundenen Stammzelltransplantationen auf das Gesamtüberleben.

#### 4.4.2.2 Mittelwertsvergleiche

In Tabelle 42 sind die Ergebnisse der t- Tests (unabhängige Stichproben) und Mann-Whitney U-Tests aufgelistet, mit denen wir Mittelwertsunterschiede zwischen der Gruppe der stammzelltransplantierten und der nicht-stammzelltransplantierten Patienten untersucht haben. Es zeigt sich, dass stammzelltransplantierte Patienten im Median jünger waren. Stammzelltransplantierte Patienten hatten eine längere Liegezeit auf der Intensivstation und befanden sich vor der Intensivüberweisung länger im Krankenhaus, als nicht stammzelltransplantierte Patienten. Weiterhin hatten stammzelltransplantierte Patienten im Mittel eine signifikant niedrigere Leukozyten- und Thrombozytenanzahl bei Verlegung auf die Intensivstation.

	Transplantations- status	N	Median	Mittel- wert	SD	Testwert (dx)	p- Wert
<b>Alter bei Einweisung (Jahre)</b>	keine STX	134	59,50	56,84	15,77	T= 1,58 (224)	0,116
	mind. 1 STX	94	55,00	53,93	12,02		
<b>Liegezeit ICU (Tage)</b>	keine STX	134	4,00	8,70	12,15	U= 5125,5	0,016*
	mind. 1 STX	94	6,00	10,62	11,72	Z= -2,40	
<b>Zeit bis ICU Aufnahme (Tage)</b>	keine STX	134	12,00	16,89	18,07	U= 5245,5	0,032*
	mind. 1 STX	94	16,00	22,91	23,90	Z= 2,15	
<b>Dauer von ED bis ICU Einweisung (Monate)</b>	keine STX	134	2,00	12,27	26,55	U = 2408,5	<0,001***
	mind. 1 STX	94	17,00	36,23	46,83	Z= -7,98	
<b>Leukozyten 24h (x1000/<math>\mu</math>l)</b>	keine STX	125	3,80	34,49	96,42	U = 3723,5	<0,001***
	mind. 1 STX	86	1,00	3,21	4,87	Z= -3,81	
<b>Thrombozyten 24h (x1000/<math>\mu</math>l)</b>	keine STX	125	40,00	88,50	136,34	U = 3862,5	<0,001***
	mind. 1 STX	86	19,00	39,40	57,12	Z= -3,471	
<b>Lactat (mmol/l)</b>	keine STX	121	1,70	3,85	5,19	U = 3933,0	0,009**
	mind. 1 STX	83	1,40	2,14	2,30	Z= -2,63	
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	keine STX	125	83,00	1,24	0,90	U = 4031,5	0,002**
	mind. 1 STX	86	107,00	1,43	1,42	Z= -3,083	
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	keine STX	125	0,90	2,49	5,16	U = 4449,0	0,033*
	mind. 1 STX	86	1,20	2,59	4,75	Z= -2,127	

**Tabelle 42 Mittelwertsunterschiede zwischen stammzelltransplantierten und nicht-stammzelltransplantierten Patienten des Intensivstationsaufenthaltes.** STX = Stammzelltransplantation, ICU = Intensive care unit, ED = Erstdiagnose,  $\mu$ l = Mikroliter, mg = Milligramm, dl = Deziliter, N = Anzahl, SD = Standardabweichung

In Tabelle 43 sind die medianen Werte für die vier Prognosewerkzeuge, APACHE II, SAPS II, SOFA und PICTO für transplantierte Patienten und nicht transplantierte Patienten aufgeführt. Zur Prüfung der Prognosewerte auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, führten wir den Mann-Whitney U-Test durch, da sämtliche Scores nicht intervallskaliert sind. Es konnte kein signifikanter Unterschied in den mittleren Rängen unserer Prognosewerkzeuge, bezogen auf die beiden Patientenkollektive nachgewiesen werden.

	Transplantationsstatus	N	Median	Testwert	p- Wert
APACHE II SCORE 24h	keine STX	118	23,00	U= 4542,50	0,462
	mind. 1 STX	82	22,00	z=-0,74	
SAPS II 24h	keine STX	117	49,00	U= 4244,50	0,167
	mind. 1 STX	82	51,00	z= -1,38	
SOFA SCORE 24h	keine STX	121	10,00	U= 4642,50	0,358
	mind. 1 STX	83	10,00	z= -0,92	
SOFA SCORE 48h	keine STX	97	9,00	U= 3268,00	0,315
	mind. 1 STX	74	10,00	z= -1,00	
PICTO Score 24h	keine STX	119	0,00	U= 4671,00	0,469
	mind. 1 STX	83	0,00	z= -0,720	

**Tabelle 43 Unterschiede der mittleren Ränge der Scoringssysteme zwischen stammzelltransplantierten und nicht-stammzelltransplantierten Patienten des Intensivstationsaufenthaltes.** STX = Stammzelltransplantation, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS = Simplified Acute Physiology Score, SOFA = Sequential Organ Failure-Assessment, PICTO = Prediction of Intensive Care Treatment Outcome, h = Stunde

#### 4.4.2.3 Überweisungsgrund und Transplantationsstatus

Mittels Kreuztabellen und dem  $2 \times 2 \chi^2$  - Test untersuchten wir, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Transplantationsstatus und dem Vorliegen einer Infektion als Überweisungsgrund gibt. Es zeigte sich, dass stammzelltransplantierte Patienten einen signifikant größeren Anteil an Infektionen als Überweisungsgrund haben als nicht stammzelltransplantierte Patienten ( $\chi^2(1) = 3,93$ ;  $p = 0,047^*$ ).

#### 4.4.2.4 Intensivmaßnahmen und Transplantationsstatus

Mittels Kreuztabellen und dem  $2 \times 2 \chi^2$  - Test untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen dem Transplantationsstatus und der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung auf der Intensivstation vorlag. Es zeigte sich, dass stammzelltransplantierte Patienten nicht signifikant häufiger invasiv beatmet werden mussten, als Patienten, die nicht stammzelltransplantiert waren ( $\chi^2(1) = 0,11$ ;  $p = 0,738$ ).

Auch die Häufigkeit des Einsatzes von Vasopressoren zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ( $\chi^2(1) = 0,98$ ;  $p = 0,323$ ).

#### 4.4.2.5 Organdysfunktionen Transplantationsstatus

Mittels Kreuztabellen und dem  $2 \times 2 \chi^2$  - Test untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen dem Transplantationsstatus und dem Auftreten von über zwei Organdysfunktionen zum Zeitpunkt der Intensivüberweisung vorlag. Es zeigte sich, dass stammzelltransplantierte Patienten nicht signifikant häufiger mehr als zwei Organdysfunktionen hatten als Patienten, die nicht stammzelltransplantiert waren ( $\chi^2(1) = 0,35$ ;  $p = 0,555$ ).

#### 4.4.2.6 Fremd- und Familienspender

In die folgende statistische Betrachtung wurden nur die 64 Patienten untersucht, bei denen nur eine einzige Stammzelltransplantation durchgeführt wurde.

Mittels  $2 \times 2$  Kreuztabellen und dem exakten Test nach Fischer untersuchten wir, ob die Spenderherkunft bei allogenen Stammzelltransplantationen einen Einfluss auf die Überlebensrate auf Intensivstation hatte. Der Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Fremd- und Familienspendern und der Intensivstations-Überlebensrate ( $p = 0,424$ ).

Mittels Kaplan Meier Kurven untersuchten wir, ob die Stammzellherkunft bei allogenen Stammzelltransplantationen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Abb. 38 zeigt ein tendenziell längeres Gesamtüberleben für Patienten, die Blutstammzellen eines Fremdspenders erhielten. Ein signifikanter Unterschied liegt allerdings nicht vor ( $\chi^2(1) = 0,92$ ;  $p = 0,337$ ).

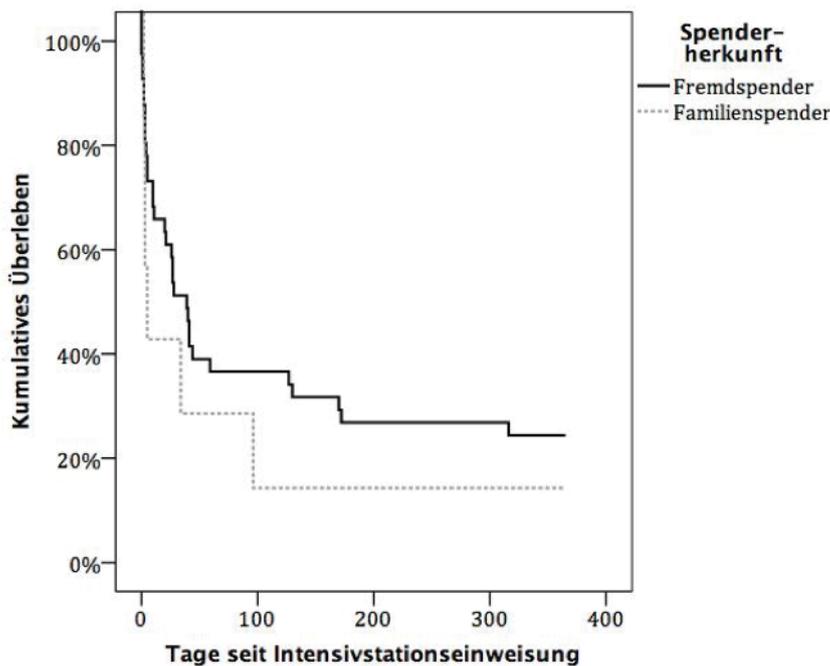


Abb. 37 Kaplan Meier Kurve: Einfluss der Spenderherkunft auf das Gesamtüberleben.

#### 4.4.2.7 HLA Matching

In die folgende statistische Betrachtung wurden nur die 64 Patienten untersucht, bei denen nur eine einzige Stammzelltransplantation durchgeführt wurde.

Mittels Kreuztabellen und einem  $2 \times 2 \chi^2$ - Test untersuchten wir, ob die HLA Übereinstimmung bei allogenen Stammzelltransplantationen einen Einfluss auf das Intensivstation Überleben hatte. Der  $2 \times 2 \chi^2$  - Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl an Stammzelltransplantationen und dem Intensivstation Überleben ( $\chi^2(1) = 3,07$ ,  $p = 0,080$ ).

Mittels Kaplan Meier Kurven untersuchten wir, ob das HLA Matching bei allogenen Stammzelltransplantationen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte (siehe Abb. 39). Der Log Rank Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der Überlebenskurven ( $\chi^2(1) = 0,923$ ;  $p = 0,337$ ). Das Überleben der hämatologischen Patienten auf Intensivstation unterscheidet sich demnach nicht signifikant in Abhängigkeit von der HLA Übereinstimmung.

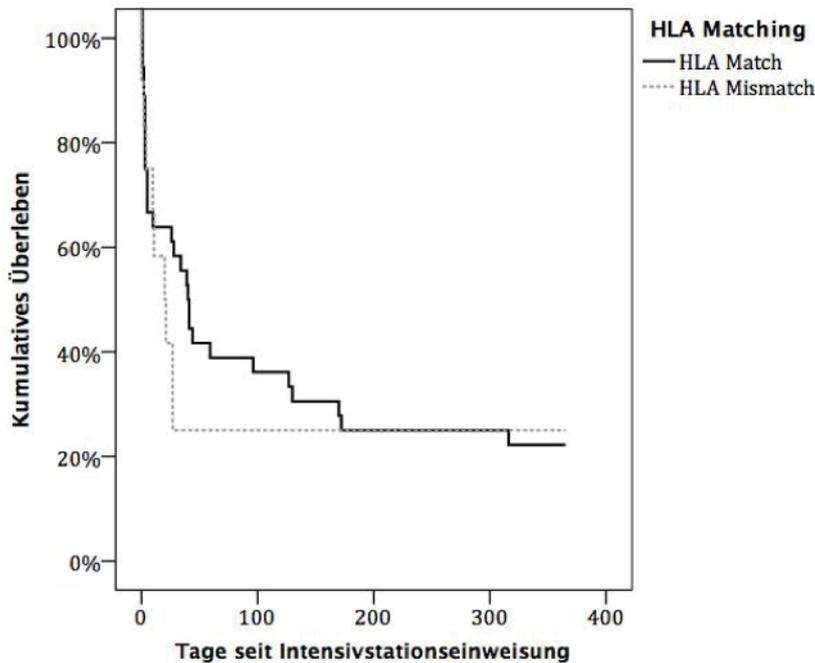


Abb. 3938 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des HLA-Matchings auf das Gesamtüberleben. *HLA* = Human leukocyte antigen

#### 4.4.2.8 Aplasiestatus

In die folgende statistische Betrachtung wurden nur die 64 Patienten untersucht, bei denen nur eine einzige Stammzelltransplantation durchgeführt wurde.

Mittels Kreuztabellen und einem  $2 \times 3 \chi^2$  - Test untersuchten wir, ob der Aplasiestatus bei Intensivübernahme einen Einfluss auf das ICU Outcome hat. Der  $2 \times 3 \chi^2$  - Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Aplasiestatus und der Überlebensrate auf Intensivstation,  $\chi^2 (2) = 2,71$ ;  $p = 0,258$ .

Mittels des gleichen  $2 \times 3 \chi^2$  - Test untersuchten wir ob der Aplasiestatus bei Intensivübernahme einen Einfluss auf das Ein-Jahres Outcome hat. Hier zeigte der  $2 \times 3 \chi^2$  - Test einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Aplasiestatus und dem Ein-Jahres Outcome,  $\chi^2 (2) = 6,00$ ;  $p = 0,049^*$ .

Mittels Kaplan Meier Kurven untersuchten wir, ob der Aplasiestatus bei Intensivübernahme einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. In Abb. 40 kann man sehen, dass Patienten die nach ihrer Aplasiezeit und bis 100 Tage

nach der Stammzelltransplantation auf die Intensivstation überweisen werden ein signifikant besseres Überleben haben, als die Patienten, die in Aplasie auf die Intensivstation kommen und auch als die Patienten, die über 100 Tage nach ihrer Stammzelltransplantation auf die Intensivstation überwiesen werden. Der Log Rank Test zeigte eine Signifikanz was die Unterschiedlichkeit der Kurven angeht ( $\chi^2(2) = 6,18$ ;  $p = 0,046^*$ ).

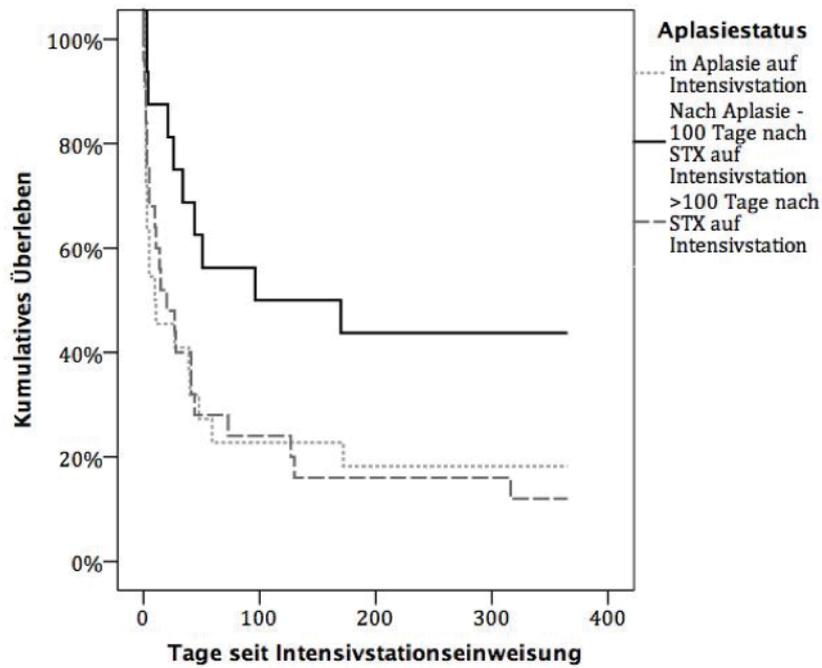


Abb. 40 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Aplasiestatus auf das Gesamtüberleben.

## 5 DISKUSSION

Wir untersuchten in dieser retrospektiven Studie den Einfluss epidemiologischer und klinischer Daten auf das Überleben von Patienten mit hämatologischen Malignomen auf Intensivstation. Wesentliche Schwerpunkte waren für uns die Untersuchung vorbeschriebener Prognosescores als prädiktive Parameter, sowie die Suche nach neuen prädiktiven Parametern für unser Patientenkollektiv.

### 5.1 Gesamtüberleben und unabhängige Einflussfaktoren

Die Überlebensrate auf der Intensivstation betrug für die Gesamtkohorte in den betrachteten fünf Jahren 48,7%. Dieser Wert entspricht den in der Literatur wiedergegebenen Daten [7, 12, 19-21, 26-30, 62-67], wobei die genannten Überlebensraten eine große Varianz aufweisen und zwischen 24,3% [62] und 66,3% [7] schwanken.

Erwähnenswert ist die übereinstimmende Schilderung einer Verbesserung des Überlebens im Laufe der Zeit [29, 30, 66, 67], so berichten Lück et al über eine Überlebensrate von 44,4% für die Jahre 2000 bis 2006 und eine Überlebensrate von 60,0% für die Jahre 2007 bis 2013 [66]. Wir konnten für unsere Patienten ebenso zeigen, dass eine Verbesserung des Gesamtüberlebens während des Beobachtungszeitraumes eintrat. Während in 2009 die Überlebensrate bei 42,0% lag, zeigte sie ab 2011 einen stetigen Anstieg und betrug in 2013 70,0%.

Die Literatur beschreibt zahlreiche Faktoren, die zur Erklärung der großen Divergenz der Überlebensraten herangezogen werden. Unterschiedliche Aufnahme- und Entlassungskriterien der Intensivstationen, eine unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenkollektives in Bezug auf die vorliegende Grunderkrankung oder die Altersverteilung oder auch unterschiedliche Kriterien für die Entscheidung, ab welchem Erkrankungsstadium eine Therapiebegrenzung eingehalten wurde, werden als maßgebliche Einflussfaktoren auf die Überlebensraten beschrieben [7].

Bird et al. [7] führten die hohe Überlebensrate von 66,3% ihrer Studie auf verschiedene Aspekte zurück. Eine spezielle „Cancer-ICU“ (Intensivstation ausschließlich für Patienten mit malignen Entartungen), eine schnelle konsiliarische Beratung von erfahrenen Hämatologen auf der Intensivstation, die Möglichkeit einer Chemotherapie auf Intensivstation, eine frühe Identifizierung von Patienten mit Anzeichen eines Multi-Organ-Versagens und ein hoher Durchlauf von hämatologischen Patienten auf der Intensivstation, wurden als Gründe für eine niedrige Intensivstations-Mortalität angeführt.

Die von Sawicka et al. berichtete Überlebensrate lag mit 24,3% deutlich niedriger [62]. Zurückgeführt wird die hohe Sterblichkeit dieser Gruppe auf die Tatsache, dass für fast alle Patienten dieser Studie schon am ersten Tag ihres Intensivstations-Aufenthalts eine invasive Beatmung notwendig wurde.

Auch in unserer Studie stellte sich die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung auf der Intensivstation als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität zu allen Zeitpunkten dar. Die Intensivstations-Mortalität lag bei den beatmeten Patienten bei 71,0%, während die Intensivstations-Mortalität bei den nicht beatmeten Patienten bei nur 8,5% lag.

Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien gezeigt. So lag die Krankenhaus-Mortalität in der Studie von Bird et al. für künstlich beatmete hämatologische Patienten bei 64,2% [7]. Eine invasive Beatmung war in dieser Studie, neben einem Versagen von mehr als zwei Organsystemen, der einzige unabhängige Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhaus Mortalität.

Gilbert et al. [9] untersuchten 68 hämatologische Patienten auf der Intensivstation, für die im Laufe der Behandlung eine künstliche Beatmung oder ein Nierenersatzverfahren notwendig wurde. Die Gesamtmortalität der beatmeten Patienten lag bei 86,8% während die Krankenhaus-Mortalität bei 63,2% lag.

In der Literatur ist die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung einer der konstanten Risikofaktoren für ein signifikant schlechteres Outcome bei hämatologischen Patienten in multivariaten Analysen [2, 15, 19, 26, 29, 31, 32,

68-70]. Auch bei Krebspatienten im Allgemeinen steht eine invasive Beatmung oft im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalitätsrate [71-73].

In unserer Studie erwies sich die Infektion als Übernahmegrund auf die Intensivstation als ein weiterer unabhängiger signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben.

Schon 1988 konnten Lloyd-Thomas et al. zeigen, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation an einer Sepsis litten, eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen [1].

Auch 27 Jahre später, konnten Mokart et al. [63] in einer Kohorte von 102 allogenen stammzelltransplantierten Patienten zeigen, dass der Überweisungsgrund auf die Intensivstation einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten im Krankenhaus hat. In der univariaten Analyse hatten Patienten, die aufgrund einer infektionsbedingten Sepsis auf die Intensivstation überwiesen wurden eine signifikant höhere Krankenhausmortalität. Azouley et al. zeigte, dass Patienten, die an einer invasiven Aspergillose zur Zeit der Intensivstationsaufnahme erkrankt waren, eine signifikant höhere Mortalitätsrate hatten, als Patienten ohne Infektionsnachweis [29]. Trotz des Fortschrittes in der medikamentösen Infektionstherapie, scheint eine Infektion auch heutzutage ein großer Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität zu sein. Auch in multivariaten Analysen hatte der Überweisungsgrund Einfluss auf die Mortalität der Patienten. So zeigte Mokart et al., dass eine Überweisung auf die Intensivstation aufgrund einer neurologischen Dysfunktion mit einer signifikant höheren Krankenhausmortalität einhergeht.

Weiterhin erwiesen Soubani et al. [18] in einer Studienpopulation von 85 stammzelltransplantierten Patienten, dass ein Infektionsnachweis mittels Blutkulturen innerhalb von 24 Stunden vor Intensivstationsaufenthalt oder innerhalb der ersten 48h auf der Intensivstation, mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation einhergeht.

Demgegenüber zeigte Ferra et al. [68], dass ein mikrobiologischer Infektionsnachweis keinen Einfluss auf das Überleben von 100 hämatologischen Patienten hatte.

Azoulay et al. [69] untersuchte 203 Krebspatienten die aufgrund von akutem respiratorischen Versagens auf die Intensivstation verlegt wurden. Auch in dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Infektionsnachweis und einer erhöhten Mortalitätsrate erbracht werden.

Sowohl in den univariaten Analysen als auch in den multivariaten Analysen unserer Untersuchungen, erwies sich der Bikarbonat Wert der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation als Prädiktor der Intensivstations-Mortalität. Ein niedriger Bikarbonat Wert ging dabei mit einer erhöhten Intensivstations-Mortalität einher. Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten, zeigten im Schnitt einen Bikarbonat Wert von 21,92 mEq/l, während Patienten, die auf der Intensivstation verstarben, durchschnittlich einen Bikarbonat Wert von 18,30 mEq/l aufwiesen ( $p < 0,001^{***}$ , univariat getestet).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Groeger et al. [74]. Die Arbeitsgruppe untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Bikarbonat Wert und der Krankenhaus-Mortalität anhand von 1242 Krebspatienten, bei denen ein Intensivstationsaufenthalt nötig wurde. In der Studie konnte festgestellt werden, dass Patienten, die den Krankenhausaufenthalt nicht überlebten der Bikarbonat Wert innerhalb der ersten 72 Stunden auf der Intensivstation signifikant niedriger war (im Mittel 24,1 mEq/l) als bei Patienten, die den Krankenhausaufenthalt überlebten (im Mittel 26,7 mEq/l) ( $p < 0,001^{***}$ ).

Auch Groeger et al. verwendeten dieses hochsignifikante Ergebnis, um den Bikarbonat Wert in einen Score zur Vorhersage der Mortalität der Patienten zu integrieren.

Ansonsten wurde der Zusammenhang zwischen Bikarbonat Wert und Outcome Parametern in keiner anderen bekannten Studie untersucht. Der Bikarbonat Wert spielt jedoch bei der Berechnung des SAPS II eine Rolle und dient in

diesem Zusammenhang auch zur Prädiktion des Outcomes kritisch kranker Patienten.

Die Thrombozytenzahl erwies sich in unseren Untersuchungen sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als Prädiktor der Überlebensrate auf Intensivstation. Je niedriger die Thrombozytenzahl, desto höher war die Intensivstations-Mortalität der Patienten. Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten, zeigten im Mittel eine Thrombozytenzahl von  $86,3 \times 1000/\mu\text{l}$ , während Patienten, die auf der Intensivstation verstarben, durchschnittlich eine Thrombozytenzahl von  $50,8 \times 1000/\mu\text{l}$  aufwiesen ( $p = 0,004^{**}$ , univariat getestet).

Auch in der Studie einer polnischen Arbeitsgruppe über die Überlebensrate auf Intensivstation von hämatologischen Patienten, stellte die Thrombozytenzahl in univariaten Analysen einen signifikanten Risikofaktor für ein verschlechtertes Intensivstations-Outcome dar [62]. In der multivariaten Analyse der Forscher, konnte der Prädiktor allerdings nicht bestätigt werden.

Solh et al. [75] zeigten in ihren Untersuchungen hämatologischer, künstlich beatmeter Patienten, dass eine Thrombozytenzahl von über  $20 \times 1000/\mu\text{l}$  für ein höheres Gesamtüberleben 100 Tage nach stattgefundenener Beatmung spricht. Die 56 Patienten, die eine Thrombozytenzahl von über  $20 \times 1000/\mu\text{l}$  hatten, zeigten ein 100-Tages Überleben von 29%, während die 21 Patienten mit einer Thrombozytenzahl von unter  $20 \times 1000/\mu\text{l}$  ein 100-Tages-Überleben von nur 10% zeigten.

In einer weiteren Studie von Owczuk et al. [16], welche sich auch mit künstlich beatmeten hämatologischen Patienten befasste, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl der beatmeten Patienten und dem ICU Outcome festgestellt werden. Die 40 Patienten der Studie zeigten insgesamt eine niedrigere Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Intensivstationsaufnahme, als die Patienten unserer Untersuchung. Die Patienten, die den Intensivstations-Aufenthalt überlebten, hatten im Mittel eine Thrombozytenzahl von  $67 \times 1000/\mu\text{l}$ , während Patienten, die auf der

Intensivstation verstarben, durchschnittlich eine Thrombozytenzahl von  $25 \times 1000/\mu\text{l}$  aufwiesen ( $p = 0,005^{**}$ , univariat getestet).

Auch Soubani et al. [18] konnten in ihrer Studie über 85 stammzelltransplantierte Patienten zeigen, dass eine niedrigere Thrombozytenzahl mit einem schlechteren Intensivstations-Outcome einhergeht. Überlebende hatten einen Mittelwert der Thrombozytenzahl von  $89 \times 1000/\mu\text{l}$ , während Patienten, die auf der Intensivstation verstorben sind einen Mittelwert von  $38 \times 1000/\mu\text{l}$  aufwiesen ( $p = 0,015^*$ , univariat getestet).

In einer groß angelegten Studie von Hampshire et al. [12], wurden 7689 Krankenhaus- und Intensivstationsaufnahmen von hämatologischen Patienten nach prädiktiven Faktoren für eine erhöhte Krankenhaus Mortalität untersucht. In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und dem Krankenhaus Outcome festgestellt werden. Allerdings handelte es sich bei dieser Studie nicht ausschließlich um Intensivstationsaufnahmen, wie in allen anderen zuvor besprochenen Studien.

## **5.2 Scoringssysteme als Prädiktoren der Mortalität**

Verschiedene Scoringssysteme finden heutzutage Anwendung im klinischen Alltag. Die Scores sollen das medizinische Personal in alltäglichen aber auch in kritischen Entscheidungen unterstützen. Der Einsatzbereich der Scores reicht dabei von einer täglichen Verlaufsbeurteilung der Patienten, bis hin zur Entscheidung über einen Therapieabbruch.

Nicht jeder Score ist für jede Aufgabe gleichermaßen geeignet. Kritiker der vorliegenden Scores bemängeln zudem die teilweise langwierige und komplizierte Erhebung der Scoringssysteme. So wird häufig die Aussage eines Scores durch akute klinische Entwicklungen überholt. Cryer et al. beschreibt, dass in ihren Untersuchungen ein Multiorganversagen meist schon eingetreten war, bevor das Scoringssystem es überhaupt detektiert hatte [76].

Wir haben in der vorliegenden Studie die drei am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzten Scoringssysteme, den APACHE II Score, den SAPS II und den SOFA Score in ihrer Aussagekraft bewertet.

### **5.2.1 Der APACHE II Score: Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur**

Der APACHE II Score wurde mittlerweile in vielen Studien getestet und anhand verschiedener Patientengruppen validiert. Auch im hämatologischen Patientengut zeigte der APACHE II Score oftmals eine gute Diskriminierungsfähigkeit zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Patienten der Intensivstation [12, 16, 62, 68, 77-79].

Der APACHE II Score erwies sich in unseren univariaten Analysen als hochsignifikanter Prädiktor für das ICU Outcome. Patienten, die auf der Intensivstation gestorben sind, hatten einen medianen Score von 25, während Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten einen medianen Score von 21 aufwiesen ( $p < 0,001^{***}$ ). Mittels des Log rank Tests konnten wir feststellen, dass Patienten mit einem Score Wert von  $>19$  eine signifikant höhere ICU Mortalität aufwiesen, als Patienten mit einem Score Wert von  $\leq 19$  ( $p < 0,001^{***}$ ).

Auch in der Studie von Sawicka et al. [62], in der ähnlich wie in unseren Untersuchungen sowohl APACHE II, SAPS II als auch der SOFA Score an 99 hämatologischen Patienten evaluiert wurden, zeigte der APACHE II Score einen signifikanten Unterschied zwischen Überleben und Nicht-Überlebenden der Intensivstation. Die APACHE II Score Werte waren in dieser Studie allerdings in höheren Regionen angesiedelt als in unserer Studie. So zeigten Überlebende bei Sawicka et al. einen durchschnittlichen Score Wert von  $24,2 \pm SD 6,38$  im Vergleich zu unserem Mittelwert von  $21,37 \pm SD 4,62$ . Patienten, die auf der Intensivstation verstarben, zeigten bei Sawicka et al. einen Mittelwert von  $32,33 \pm SD 10,57$  im Vergleich zu unserem Mittelwert von  $25,75 \pm SD 5,42$ . Diese deutlichen Unterschiede könnten zum Teil dadurch hervorgerufen werden, dass in unserer Studie, wie im Methodenteil der Arbeit aufgeführt, der

GCS nicht zu bestimmen war und dafür keine Punkte vergeben wurden. Allerdings könnten die Unterschiede auch durch eine andere Aufnahmepolitik der Intensivstation hervorgerufen werden. In Kliniken, in denen Patienten schon bei geringen Zeichen für ein Organversagen auf die Intensivstation verlegt werden, sind niedrigere APACHE II Score Werte innerhalb der ersten 24h auf Intensivstation die Folge.

Bei Sawicka et al., wie auch in dieser Studie, konnte eine Signifikanz des APACHE II Scores in multivariaten Analysen nicht bestätigt werden. In der Studie von Parakh et al. [77] wiederum, erwies sich der APACHE II Score sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen als Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität von 205 Patienten mit hämatologischen und allgemein onkologischen Erkrankungen.

Unter den 228 Patienten dieser Studie, befanden sich 94 Patienten, die mindestens eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Yang et al. untersuchte die prädiktiven Qualitäten des APACHE II Scores an 41 stammzelltransplantierten Patienten. In der Studie von Yang et al. hing ein hoher APACHE II Score signifikant mit einer erhöhten ICU Mortalität zusammen [14]. In unserer Studie erwies sich der APACHE II Score in der Population der stammzelltransplantierten Patienten nicht als signifikanter Prädiktor. Auch Kim et al. beschrieben in ihren Untersuchungen an 210 allogenen stammzelltransplantierten Patienten, dass der APACHE II Score keine zufriedenstellende Diskrimination zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthalt ergibt [80].

In der Literatur erwies der APACHE II Score jedoch auch für andere Patientengruppen, wie z.B. Traumapatienten, gute prädiktive Qualitäten. So zeigte sich der APACHE II Score in einer Studie aus dem Jahre 2009 mit 1019 Patienten, in multivariaten Analysen als das beste prädiktive Werkzeug, bezüglich der Mortalität der Traumapatienten auf der Intensivstation [81].

In anderen Studien konnte eine prognostische Relevanz des APACHE II Scores wiederum nicht nachgewiesen werden. So konnten Massion et al. anhand 84 hämatologischer Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem

APACHE II Score und der Intensivstations-Überlebensrate oder der Krankenhaus-Überlebensrate feststellen [20]. Auch Afessa et al. kamen zu dem Schluss, dass der APACHE II Score die Mortalität der hämatologischen Patienten unterschätzt [3] und dass der Score in stammzelltransplantierten Patienten nicht zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Krankenhaus Aufenthaltes unterscheiden kann [26].

### **5.2.2 Der SAPS II: Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur**

Der SAPS II wurde mehrfach im hämatologischen Patientengut getestet und erwies sich dabei oftmals als guter Prädiktor für die Überlebensrate der Patienten [12, 21, 62, 63].

Der SAPS II erwies sich in unseren univariaten Analysen als hochsignifikanter Prädiktor für die Mortalitätsrate auf Intensivstation. Patienten, die auf der Intensivstation gestorben sind, hatten einen Median Score Wert von 57, während Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebt haben einen Median Score Wert 42 aufwiesen ( $p < 0,001^{***}$ ). Mittels des Log rank Tests konnten wir feststellen, dass Patienten mit einem Score Wert von  $>46$  eine signifikant höhere Intensivstations-Mortalität aufweisen, als Patienten mit einem Score Wert von  $\leq 46$  ( $p < 0,001^{***}$ ).

In der Studie von Sawicka et al. [62] erwies sich der SAPS II sowie auch der APACHE II Score als Risikofaktor für einen frühzeitigen Tod auf der Intensivstation. Im Gegensatz zum APACHE II Score konnte der SAPS II in dieser Studie auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden. Der SAPS II war das beste prädiktive Werkzeug dieser Studie und damit auch dem SOFA Score überlegen.

Auch Wohlfahrt et al. bestätigten, dass ein hoher SAPS II mit einer erhöhten Krankenhaus Mortalität einhergeht [82].

In den Studien von Sawicka et al. und Wohlfahrt et al. fällt einmal mehr auf, dass die von uns erhobenen SAPS II Werte im Vergleich mit anderen Studien

niedriger sind. In der Studie von Wohlfahrt et al. lagen die Median SAPS II Werte für Überlebende und Nicht-Überlebende im Schnitt drei Punkte über den SAPS II Werten unserer Patientengruppe. Bei Sawicka et al. lagen die durchschnittlichen Score Werte sogar ca. 12 Punkte über den von uns erhobenen Werten. Da auch in die Berechnung des SAPS II der GCS mit einbezogen wird, könnte der Fakt, dass wir den GCS in unseren Berechnungen des SAPS II nicht berücksichtigt haben auch hier für die Abweichungen verantwortlich sein. Der relativ große Unterschied zwischen den Score Werten von Wohlfahrt et al. und Sawicka et al. zeigt jedoch, dass es noch andere Gründe geben muss. Aufgrund des relativ ähnlichen Patientenkollektivs (kritisch kranke hämatologische Patienten) könnten wiederum andere Aufnahmekriterien auf die Intensivstation für die Abweichungen verantwortlich sein.

Wie der APACHE II Score wurde auch der SAPS II anhand stammzelltransplantierter Patienten evaluiert. Mokart et al. führten eine retrospektive Untersuchung anhand von 102 allogenen stammzelltransplantierten Patienten durch. In dieser Studie konnte der SAPS II sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen als unabhängiger Prädiktor für das Krankenhaus Outcome bestätigt werden. In unserer Studie wiederum erwies sich, wie der APACHE II Score, auch der SAPS II nicht als Prädiktor für ein schlechteres Outcome in der Gruppe der stammzelltransplantierten Patienten.

### **5.2.3 Der SOFA Score: Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur**

Der SOFA Score wurde mit dem Ziel entwickelt, ein Werkzeug zu schaffen, das so objektiv wie möglich den Grad verschiedener Organdysfunktionen ausdrückt. Da der SOFA Score aus nur sechs Parametern berechnet wird, ist er einfacher zu erheben als die zwei anderen Scoringsysteme dieser Studie. Die Bestimmung des SOFA Scores in dieser Studie war insofern von großem Interesse, da in der Studie von Neumann et al. [56] der SOFA Score schon einmal in den Jahren 1999-2006 an dem Standort des Universitätsklinikums Düsseldorf evaluiert wurde.

Der SOFA Score erwies sich sowohl in unseren univariaten Analysen als auch in unseren multivariaten Analysen als hochsignifikanter Prädiktor für das ICU Outcome. Patienten, die auf der Intensivstation gestorben sind hatten einen Median Score Wert von 12, während Patienten, die den Intensivstationsaufenthalt überlebt haben einen Median Score Wert 8 aufwiesen ( $p < 0,001^{***}$ ). Mittels des Log rank Tests konnten wir feststellen, dass Patienten mit einem Score Wert von  $>10$  eine signifikant höhere Intensivstations-Mortalität aufweisen, als Patienten mit einem Score Wert von  $\leq 10$  ( $p < 0,001^{***}$ ).

Berücksichtigt man, die verringerte Punktzahl, hervorgerufen durch die Vernachlässigung des GCS, für den bei der Erhebung des SOFA Scores 0 bis 4 Punkte vergeben werden können, ähneln diese Ergebnisse denen von Neumann et al.. Mit Median Score Werten von 11 bzw. 14 für Überlebende bzw. Nicht-Überlebende des Intensivstationsaufenthalt, liegen die SOFA Score Ergebnisse von Neumann et al. im Schnitt zwei bis drei Punkte über unseren Ergebnissen. Auch der mittels des Log rank Tests ermittelte Cut-Off Wert für Überlebende bzw. Nicht-Überlebende der Intensivstation liegt bei Neumann et al. mit 12 Punkten zwei Punkte über unserem Ergebnis, bei dem gleichen Signifikanzniveau von  $p < 0,001^{***}$ .

Ein weiterer Grund, für höhere Score Werte in der Studie von Neumann et al., könnte neben der Nicht-Berücksichtigung des GCS, die sich unterscheidende Patientenpopulation sein. In die Studie von Neumann et al. gingen ausschließlich 64 allogene stammzelltransplantierte Patienten ein, während unsere Untersuchung auch nicht-allogene stammzelltransplantierte Patienten auf der Intensivstation einschloss. Diese Patientengruppe machte mit 78,5% sogar den Großteil unsere Patientenkollektivs aus. Geht man davon aus, dass Komplikationen in besonders immunkompromittierten Patienten nach einer Stammzelltransplantation verstärkt und in einem größeren Ausmaß auftreten, scheinen erhöhte SOFA Score Werte die logische Folge zu sein.

Weitere Studien unterstützen die gute Diskriminationsfähigkeit des SOFA Scores in der hämatologischen Patientenpopulation [9, 62].

Lamia et al. beschreibt, dass der SOFA Score an Tag 1 und an Tag 3 des ICU Aufenthaltes gut geeignet ist, die Krankenhausmortalität der Patienten vorherzusagen. Die Studie wurde an 92 hämatologischen Patienten, inklusive 20 stammzelltransplantierten Patienten durchgeführt [31].

Owzuk et al. evaluierten den SOFA Score anhand von 40 hämatologischen Patienten, bei welchen eine künstliche Beatmung auf der Intensivstation notwendig wurde. In univariaten Analysen gab es einen signifikanten Unterschied der Median SOFA Score Werte zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des ICU Aufenthaltes. Auch in diesem Fall lagen der Median des SOFA Scores für die gesamte Population mit 12 Punkten zwei Punkte über dem Median unserer Studie. In der multivariaten konnte der SOFA Score von Owzuk et al., im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden [16].

Liu et al. beschrieben in einer Studie über 121 hämatologische Patienten, dass eine Zunahme des SOFA Score Wertes innerhalb der ersten 48 Stunden auf der Intensivstation, der stärkste Prädiktor für ein verschlechtertes ICU Outcome war [78]. Auch in der Studie Ferreira et al. war ein Anstieg des SOFA Scores innerhalb der ersten 96 Stunden auf der Intensivstation mit einer erhöhten Mortalität verbunden [83]. In unserer Studie konnten wir dahingehend keinen signifikanten Einfluss auf das ICU Outcome feststellen.

#### **5.2.4 Limitationen der Scoringsysteme**

Es wurde wiederholt Kritik an der Erhebung, der Aussagekraft und der Praktikabilität der verschiedenen Scoringsysteme geäußert.

Der größte Kritikpunkt ist sicherlich, dass viele Scores aufgrund ihrer Komplexität für den alltäglichen Gebrauch kaum geeignet sind. Obwohl der APACHE II Score und der SAPS II schon verkürzte Versionen von dem ursprünglichen APACHE Score darstellen, sind beide Scoringsysteme mit ihren 15 bzw. 16 zu erhebenden Variablen und den dazugehörigen, bis zu 13-stufigen Skalen, außerordentlich komplex. Diese Kritik ging auch in die Entwicklung des

SOFA Scores ein und führte zur Reduktion der Variablen auf 6 Parameter [54]. Eine mehrstufige Skala wurde dennoch auch beim SOFA Score beibehalten.

Ein weiterer Kritikpunkt stellt die Interrater-Reliabilität (Abhängigkeit der Ergebnisse vom Anwender) der einzelnen Scores dar. Vor allem die kompliziert zu erhebenden Scores wie APACHE II oder SAPS II resultieren häufig in unterschiedlichen Ergebnissen, wenn nicht immer die gleiche Person den Score berechnet. In einer Untersuchung von Poldermann et al. wurden 186 ehemals berechnete APACHE II Score Werte nochmals retrospektiv bewertet. Es wurde festgestellt, dass die meisten Score Werte in der retrospektiven Berechnung niedriger ausfielen, als in der ersten Berechnung. Nur 23% der ehemaligen Score Ergebnisse glichen den retrospektiv berechneten Score Werten [84]. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass eine korrekte und zuverlässige Erhebung des Scores nur durch strikte Richtlinien und Schulung des medizinischen Personals möglich ist. Da in der vorliegenden Arbeit die retrospektive Auswertung der Daten durch eine einzige Person vorgenommen wurde, spielt die Interrater-Reliabilität hier keine Rolle.

In allen drei Scores fließt der GCS in die Berechnung mit ein. Besonders bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation stellt dies jedoch eine häufige Fehlerquelle dar. Da Patienten auf der Intensivstation oft mit starken analgosedierenden Medikamenten behandelt werden, ist eine korrekte und reproduzierbare Berechnung des GCS nur selten möglich. Mehrere Arbeitsgruppen versuchen diese Fehlerquelle zu umgehen, indem sie den GCS bei allen Patienten auf 15 Punkte festsetzen [59-61]. Bei anderen Arbeitsgruppen wiederum wird die Handhabung dieses Problems nicht ersichtlich. Auch wir setzten den GCS bei allen Patienten auf 15 Punkte fest.

### **5.2.5 PICTO Score**

Die geschilderte Komplexität etablierter Scoringsysteme veranlasste uns, alle von uns erhobenen klinischen Parameter mit univariat signifikantem Einfluss auf das Überleben, hinsichtlich ihrer Eignung für eine einfachere Abschätzung der Überlebenschancen zu prüfen.

Der von uns entwickelte PICTO Score wurde mit dem Ziel der einfachen und schnellen Erhebbarkeit konzipiert. Der Score besteht aus acht dichotom angelegten Parametern, die jeweils einen prognostisch günstigen und ungünstigen Wertebereich definieren lassen. Durch den dichotomen Charakter der zu erhebenden Parameter, entfällt eine komplizierte mehrstufige Skala zur nötigen Punktevergabe. Für jeden der acht Parameter, der einen prognostisch ungünstigen Wert aufweist, wird ein Punkt im PICTO Score vergeben. Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt somit bei acht Punkten.

Im Vergleich mit den drei anderen von uns untersuchten Scoringssystemen, zeigt der PICTO Score eine ebenso gute Diskriminierungsfähigkeit zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden auf der Intensivstation. Im Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der Rangsummen erreichte der PICTO Score das gleiche Signifikanzniveau von  $p < 0,001^{***}$  wie die drei anderen Scores. Auch im Log Rank Test zeigte der PICTO Score bei einem Cut-Off Wert von  $>0$  Punkten einen hochsignifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten dieser Studie ( $p < 0,001^{***}$ ).

In der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse, in der wir alle vier Scoringssysteme verglichen, zeigten sich ausschließlich der PICTO Score und der SOFA Score als unabhängige Prädiktoren für das ICU Outcome der Patienten. Der SAPS II und der APACHE II Score, konnten in dieser Analyse nicht als unabhängige Prädiktoren bestätigt werden.

## 6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wir konnten in unserer retrospektiven Analyse eine zunehmende Steigerung der Überlebensrate unserer Patienten mit hämatologischen Neoplasien auf der Intensivstation zeigen. Dies weist auf stetige Verbesserungen in der Versorgung kritisch kranker Patienten hin, diese Entwicklung wird durch die Untersuchungsergebnisse anderer Arbeitsgruppen, auch international, in gleichem Sinne bestätigt. Als maßgebliche Risikofaktoren für das Überleben unserer Patienten konnten wir neben Zeichen von fortgeschrittenem Multiorganversagen vor allem die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung und Infektionen identifizieren. Gerade Infektionen sind in der Behandlung hämatologisch erkrankter Patienten als wesentlicher Risikofaktor für die Patientenmortalität anzusehen. Unsere bisher erreichten Verbesserungen in der Infektionsprophylaxe sowie auch in der Therapie komplizierter Infektionen tragen zu der über die Jahre beobachteten stetigen Verbesserung der Überlebensraten auf der Intensivstation bei. Das sehr schlechte Überleben bei Eintritt einer Beatmungsnotwendigkeit zeigt, dass zukünftig hier weitere Anstrengungen zur Verbesserung unternommen werden müssen. Wichtiger als das Ausweichen auf nicht-invasive Beatmungsmethoden erscheint uns die Vermeidung eines Lungenversagens durch frühzeitige Erkennung und adäquate Therapie beispielsweise einer Sepsis.

Wir konnten zeigen, dass das SOFA Score und der von uns entwickelte PICTO Score unabhängige Prädiktoren für das Überleben auf Intensivstation sind. Für die Berechnung beider Scores werden Parameter eingesetzt, die die Funktion lebenswichtiger Organsysteme wie Kreislauf, Lunge und Nieren repräsentieren. Damit sind beide Scores als Indikatoren für das Voranschreiten kritischer Organschäden zu werten. Patienten mit niedriger Punktzahl in beiden Scores weisen offenbar geringe Organschäden auf und erreichen eine höhere Überlebensrate. Wir sehen uns aufgrund dieser Ergebnisse in unserem bisherigen Konzept bestärkt, die frühe intensivmedizinische Betreuung unserer Patienten zur Vermeidung von fortgeschrittenen Organschäden einzuleiten. Die in der Vergangenheit vertretene zurückhaltende Strategie bei der Vergebung

von Intensivbehandlungsplätzen an Patienten mit hämatologischen Neoplasien ist aufgrund unserer Ergebnisse abzulehnen.

Der von uns entwickelte PICTO Score, aber auch der SOFA Score, sind geeignet die voranschreitende Verschlechterung von Organfunktionen frühzeitig zu erkennen und können somit eine Entscheidungshilfe für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung darstellen.

Der PICTO Score zeigte sich in unseren Analysen als guter Prädiktor für die Überlebensrate auf Intensivstation unseres Patientenkollektives. Für die weitere Entwicklung des Scores ist es wichtig, dass eine Validierung des Scores an einem anderen Patientenkollektiv stattfindet. Hierfür wäre eine prospektive Validierung sinnvoll.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Lloyd-Thomas, A.R., et al., *Prognosis of patients receiving intensive care for lifethreatening medical complications of haematological malignancy*. Br Med J (Clin Res Ed), 1988. **296**(6628): p. 1025-9.
2. Jackson, S.R., et al., *Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors*. Bone Marrow Transplant, 1998. **21**(7): p. 697-704.
3. Afessa, B., et al., *Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support*. Mayo Clin Proc, 1992. **67**(2): p. 117-22.
4. Brunet, F., et al., *Is intensive care justified for patients with haematological malignancies?* Intensive Care Med, 1990. **16**(5): p. 291-7.
5. Crawford, S.W. and F.B. Petersen, *Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(3): p. 510-4.
6. Denardo, S.J., R.K. Oye, and P.E. Bellamy, *Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure*. Crit Care Med, 1989. **17**(1): p. 4-6.
7. Bird, G.T., et al., *Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study*. Br J Anaesth, 2012. **108**(3): p. 452-9.
8. Staudinger, T., *[Hematooncology patients in intensive care management]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2013. **108**(3): p. 191-6.
9. Gilbert, C., T.S. Vasu, and M. Baram, *Use of mechanical ventilation and renal replacement therapy in critically ill hematopoietic stem cell transplant recipients*. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. **19**(2): p. 321-4.
10. Hill, Q.A., *Intensify, resuscitate or palliate: decision making in the critically ill patient with haematological malignancy*. Blood Rev, 2010. **24**(1): p. 17-25.
11. Afessa, B. and E. Azoulay, *Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient*. Crit Care Clin, 2010. **26**(1): p. 133-50.
12. 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.
13. Merz, T.M., et al., *Resource use and outcome in critically ill patients with hematological malignancy: a retrospective cohort study*. Crit Care, 2008. **12**(3): p. R75.
14. Yang, T.M., et al., *Outcome of hematopoietic stem cell recipients who were mechanically ventilated and admitted to intensive care units*. J Formos Med Assoc, 2007. **106**(4): p. 295-301.
15. Kew, A.K., et al., *Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(3): p. 301-5.
16. Owczuk, R., et al., *Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit*. Support Care Cancer, 2005. **13**(5): p. 332-8.
17. Gordon, A.C., et al., *Incidence and outcome of critical illness amongst hospitalised patients with haematological malignancy: a prospective*

- observational study of ward and intensive care unit based care. Anaesthesia, 2005. 60(4): p. 340-7.*
18. Soubani, A.O., et al., *Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. Chest, 2004. 126(5): p. 1604-11.*
  19. Benoit, D.D., et al., *Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. Crit Care Med, 2003. 31(1): p. 104-12.*
  20. 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.*
  21. Kroschinsky, F., et al., *Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. Intensive Care Med, 2002. 28(9): p. 1294-300.*
  22. Khassawneh, B.Y., et al., *Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Chest, 2002. 121(1): p. 185-8.*
  23. Evison, J., et al., *Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. Swiss Med Wkly, 2001. 131(47-48): p. 681-6.*
  24. Huaranga, A.J., et al., *Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. Crit Care Med, 2000. 28(4): p. 1014-7.*
  25. Hinds, C.J., R. Martin, and P. Quinton, *Intensive care for patients with medical complications of haematological malignancy: is it worth it? Schweiz Med Wochenschr, 1998. 128(39): p. 1467-73.*
  26. Afessa, B., et al., *Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. Crit Care Med, 2003. 31(6): p. 1715-21.*
  27. Azoulay, E., et al., *Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. Crit Care Med, 2001. 29(3): p. 519-25.*
  28. Staudinger, T., et al., *Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. Crit Care Med, 2000. 28(5): p. 1322-8.*
  29. Azoulay, E., et al., *Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. J Clin Oncol, 2013. 31(22): p. 2810-8.*
  30. van Vliet, M., et al., *Trends in the outcomes of Dutch haematological patients receiving intensive care support. Neth J Med, 2014. 72(2): p. 107-12.*
  31. Lamia, B., et al., *Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. Intensive Care Med, 2006. 32(10): p. 1560-8.*
  32. Azoulay, E., et al., *Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. Intensive Care Med, 1999. 25(12): p. 1395-401.*
  33. Le Gall, J.R., *The use of severity scores in the intensive care unit. Intensive Care Med, 2005. 31(12): p. 1618-23.*
  34. Unertl, K. and B.M. Kottler, *[Prognostic scores in intensive care]. Anaesthesist, 1997. 46(6): p. 471-80.*

35. Bein, T. and K. Unertl, [*Potentialities and limitations of the score system in intensive medicine*]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1993. **28**(8): p. 476-83.
36. Abizanda, R. and M.T. Rodriguez, *The purpose and use of prognostic indices in critical care medicine*. *Current Opinion in Critical Care*, 1996. **2**(3): p. 214-220.
37. Agha, A., et al., [*"Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients*]. *Chirurg*, 2002. **73**(5): p. 439-42.
38. Reis Miranda, D., A. de Rijk, and W. Schaufeli, *Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items--Results from a multicenter study*. *Critical Care Medicine*, 1996. **24**(1): p. 64-73.
39. Graf, J., C. Graf, and U. Janssens, *Analysis of resource use and cost-generating factors in a German medical intensive care unit employing the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)*. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(3): p. 324-31.
40. Graf, J., et al., [*Cost analysis and outcome prediction with the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS and TISS-28)*]. *Med Klin (Munich)*, 2003. **98**(3): p. 123-32.
41. Knaus, W.A., et al., *Variations in mortality and length of stay in intensive care units*. *Ann Intern Med*, 1993. **118**(10): p. 753-61.
42. Knaus, W.A., et al., *The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults*. *Chest*, 1991. **100**(6): p. 1619-36.
43. Graf, J. and U. Janssens, *Scoring-Systeme in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Sepsis—diagnostische und therapeutische Implikationen*. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2004. **41**(7): p. 476-487.
44. Bernard, G.R., et al., *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(10): p. 699-709.
45. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. *Crit Care Med*, 1985. **13**(10): p. 818-29.
46. Castella, X., et al., *A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group*. *Crit Care Med*, 1995. **23**(8): p. 1327-35.
47. Knaus, W.A., et al., *APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system*. *Crit Care Med*, 1981. **9**(8): p. 591-7.
48. Rhee, K.J., et al., *APACHE II scoring in the injured patient*. *Crit Care Med*, 1990. **18**(8): p. 827-30.
49. von Bierbrauer, A., et al., *Validierung des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III Scoring systems und Vergleich mit APACHE II auf einer deutschen Intensivstation*. *Der Anaesthesist*, 1998. **47**(1): p. 30-38.
50. Moon, B.H., et al., *Use of APACHE II and SAPS II to predict mortality for hemorrhagic and ischemic stroke patients*. *J Clin Neurosci*, 2015. **22**(1): p. 111-5.
51. Le Gall, J.R., P. Loirat, and A. Alperovitch, *Simplified acute physiological score for intensive care patients*. *Lancet*, 1983. **2**(8352): p. 741.

52. 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.
53. Aegerter, P., et al., *SAPS II revisited*. Intensive Care Med, 2005. **31**(3): p. 416-23.
54. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
55. Vincent, J.L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine*. Crit Care Med, 1998. **26**(11): p. 1793-800.
56. 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.
57. Wilhelm, W., *Praxis der Intensivmedizin: konkret, kompakt, interdisziplinär*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
58. Hiddemann, W., et al., *Lymphoma classification--the gap between biology and clinical management is closing*. Blood, 1996. **88**(11): p. 4085-9.
59. Hantke, M., et al., *[The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score]*. Chirurg, 2000. **71**(10): p. 1270-6.
60. Bastos, P.G., et al., *Glasgow Coma Scale score in the evaluation of outcome in the intensive care unit: findings from the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III study*. Crit Care Med, 1993. **21**(10): p. 1459-65.
61. Bein, T., et al., *[Comparison of APACHE-II AND APACHE-III for classification of disease severity of intensive care patients]*. Anaesthesist, 1995. **44**(1): p. 37-42.
62. Sawicka, W., et al., *The effectiveness of the APACHE II, SAPS II and SOFA prognostic scoring systems in patients with haematological malignancies in the intensive care unit*. Anaesthesiol Intensive Ther, 2014. **46**(3): p. 166-70.
63. Mokart, D., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning regimen: Outcomes of patients admitted to intensive care unit*. J Crit Care, 2015.
64. Escobar, K., et al., *Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Catolica de Chile Hospital*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(1): p. 176-9.
65. McCaughey, C., et al., *Characteristics and outcomes of haematology patients admitted to the intensive care unit*. Nurs Crit Care, 2013. **18**(4): p. 193-9.
66. Lueck, C., et al., *Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients*. Intensive Care Med, 2018. **44**(9): p. 1483-1492.
67. Pulte, D., A. Gondos, and H. Brenner, *Expected long-term survival of patients diagnosed with acute myeloblastic leukemia during 2006-2010*. Ann Oncol, 2010. **21**(2): p. 335-41.

68. 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.
69. Azoulay, E., et al., *The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients.* Medicine (Baltimore), 2004. **83**(6): p. 360-70.
70. Thakkar, S.G., et al., *Survival and predictors of outcome in patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit.* Cancer, 2008. **112**(10): p. 2233-40.
71. Groeger, J.S., et al., *Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation.* J Clin Oncol, 1999. **17**(3): p. 991-7.
72. Kress, J.P., et al., *Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(6): p. 1957-61.
73. Maschmeyer, G., et al., *Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during a 2-year period.* Eur J Cancer, 2003. **39**(6): p. 783-92.
74. Groeger, J.S., et al., *Probability of mortality of critically ill cancer patients at 72 h of intensive care unit (ICU) management.* Support Care Cancer, 2003. **11**(11): p. 686-95.
75. Solh, M., et al., *A prognostic index for survival among mechanically ventilated hematopoietic cell transplant recipients.* Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(9): p. 1378-84.
76. Cryer, H.G., et al., *Multiple organ failure: by the time you predict it, it's already there.* J Trauma, 1999. **46**(4): p. 597-604; discussion 604-6.
77. Parakh, S., et al., *Outcomes of haematology/oncology patients admitted to intensive care unit at The Canberra Hospital.* Intern Med J, 2014. **44**(11): p. 1087-94.
78. Liu, J., et al., *Prognosis-related factors in intensive care unit (ICU) patients with hematological malignancies: A retrospective cohort analysis in a Chinese population.* Hematology, 2015.
79. Cuthbertson, B.H., et al., *The outcome of haematological malignancy in Scottish intensive care units.* Journal of the Intensive Care Society, 2008. **9**(2): p. 135-140.
80. Kim, S.W., et al., *Feasibility of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II and III score-based screening in patients receiving allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation.* Transplantation, 2003. **75**(4): p. 566-70.
81. Dossett, L.A., et al., *REVISITING THE VALIDITY OF APACHE II IN THE TRAUMA ICU: IMPROVED RISK STRATIFICATION IN CRITICALLY INJURED ADULTS.* Injury, 2009. **40**(9): p. 993-8.
82. Wohlfarth, P., et al., *Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit.* Ann Hematol, 2014. **93**(10): p. 1629-36.
83. Ferreira, F.L., et al., *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.* Jama, 2001. **286**(14): p. 1754-8.
84. Polderman, K.H., et al., *Accuracy and reliability of APACHE II scoring in two intensive care units Problems and pitfalls in the use of APACHE II and suggestions for improvement.* Anaesthesia, 2001. **56**(1): p. 47-50.

## 8 ANHANG

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Intensivstationseinweisung.....	22
Abb. 2	Geschlechterverteilung des Patientenkollektives. ....	23
Abb. 3	Liegezeiten der Patienten auf Normalstation vor Einweisung auf Intensivstation in Tagen. ....	24
Abb. 4	Liegezeiten der Patienten auf Intensivstation in Tagen. ....	24
Abb. 5	Dauer in Monaten von Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung bis Intensivstationseinweisung. ....	24
Abb. 6	Intensivstationsüberweisung innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung. ....	24
Abb. 7	Diagnosenaufteilung.....	25
Abb. 8	Remissionsstand zum Zeitpunkt der Intensivstationsüberweisung.....	27
Abb. 9	Remissionsstand sechs Monate nach Intensivstationsüberweisung. ....	27
Abb. 10	Remissionsstand ein Jahr nach Intensivstationsüberweisung. ....	27
Abb. 11	Remissionsstand zum Zeitpunkt des Todes.....	27
Abb. 12	Beatmungsdauer in Tagen.....	31
Abb. 13	Dauer von Intensivstationseinweisung bis Intubation in Stunden.....	31
Abb. 14	Dauer der Vasopressoren Verabreichung in Tagen.....	33
Abb. 15	Anzahl der Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation. ....	34
Abb. 16	Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben.....	36
Abb. 17	Kaplan Meier Kurve: Einfluss der hämatologischen Diagnose auf das Gesamtüberleben.....	37
Abb. 18	Kaplan Meier Kurve: Einfluss der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Intensivstationseinweisung auf das Gesamtüberleben.....	38
Abb. 19	Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Überweisungsgrundes (Infektion oder keine Infektion) auf das Gesamtüberleben.....	39
Abb. 20	Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Beatmungstatus auf das Gesamtüberleben. ....	44
Abb. 21	Kaplan Meier Kurve: Einfluss der Vasopressoren Verabreichung auf das Gesamtüberleben.....	45
Abb. 22	Kaplan Meier Kurve: Einfluss von Organdysfunktionen auf das Gesamtüberleben.....	46
Abb. 23	Einfluss der Dialysenotwendigkeit auf das Gesamtüberleben.....	47
Abb. 24	Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Intensivstationseinweisung auf das Gesamtüberleben.....	48
Abb. 25	APACHE II Score Werte in Bezug auf das ICU Outcome. ....	54
Abb. 26	Vergleich der tatsächlich eingetretenen Mortalität und der von APACHE II Score berechneten Mortalität. ....	55

Abb. 27 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des APACHE II Score Wertes auf das Gesamtüberleben.....	56
Abb. 28 SAPS II Werte in Bezug auf das ICU Outcome.....	57
Abb. 29 Vergleich der tatsächlich eingetretenen Mortalität und der von SAPS II berechneten Mortalität.....	58
Abb. 30 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des SAPS II Wertes auf das Gesamtüberleben.....	58
Abb. 31 SOFA Score Werte in Bezug auf das ICU Outcome.....	59
Abb. 32 Mortalitätsrate der Patienten bezogen auf den SOFA Score Wert.....	60
Abb. 33 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des SOFA Score Wertes auf das Gesamtüberleben.....	61
Abb. 34 Kumulative Mortalitätsrate in Abhängigkeit des Bikarbonatspiegels.....	63
Abb. 35 PICTO Score Werte in Bezug auf das ICU Outcome.....	65
Abb. 36 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des PICTO Score Wertes auf das Gesamtüberleben.....	66
Abb. 37 Kaplan Meier Kurve: Einfluss von stattgefundenen Stammzelltransplantationen auf das Gesamtüberleben.....	70
Abb. 38 Kaplan Meier Kurve: Einfluss der Spenderherkunft auf das Gesamtüberleben.....	74
Abb. 39 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des HLA-Matchings auf das Gesamtüberleben.....	75
Abb. 40 Kaplan Meier Kurve: Einfluss des Aplasiestatus auf das Gesamtüberleben.....	76

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Non-Hodgkin Lymphome basierend auf Hiddemann et al [65],.....	12
Tabelle 2 Grenzwerte für Organdysfunktionen.....	13
Tabelle 3 Tabelle zur Berechnung des <i>Acute Physiology Score</i> des APACHE II Scores nach Knaus et al. [52].....	14
Tabelle 4 Tabelle zur Berechnung des altersbezogenen Scores des APACHE II Scores.....	15
Tabelle 5 Tabelle zur Berechnung des Scores für chronische Krankheiten des APACHE II Scores.....	15
Tabelle 6 Tabelle zur Punktevergabe für physiologische Parameter zur Berechnung des SAPS II.....	17
Tabelle 7 Tabelle zur Berechnung des altersbezogenen Scores des SAPS II.....	18
Tabelle 8 Tabelle zur Punktevergabe bezüglich des Aufnahmegrundes zur Berechnung des SAPS II.....	18
Tabelle 9 Tabelle zur Punktevergabe bezüglich chronischer Grunderkrankungen zur Berechnung des SAPS II.....	19
Tabelle 10 Tabelle zur Berechnung des SOFA Scores.....	20

Tabelle 11 Statistiken über Alter bei Intensivstationseinweisung, Liegezeit auf Intensivstation, Zeit in der Klinik bis Intensivstationseinweisung und Dauer von der Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung bis zur Intensivstationseinweisung. ....	23
Tabelle 12 Aufteilung Non-Hodgkin Lymphome gemäß Hiddemann et al. [65]. ....	25
Tabelle 13 Aufteilung De novo AML und sekundäre AML/MDS. ....	26
Tabelle 14 Aufteilung der Überweisungsgründe für die Intensivstationsaufnahme. ....	29
Tabelle 15 Statistiken verschiedener physiologischer Parameter innerhalb der ersten achtundvierzig Stunden auf Intensivstation Teil 1. ....	29
Tabelle 16 Statistiken verschiedener physiologischer Parameter innerhalb der ersten achtundvierzig Stunden auf Intensivstation Teil 2. ....	30
Tabelle 17 Atemwegparameter innerhalb der ersten 48 Stunden auf Intensivstation. ....	32
Tabelle 18 Vasopressor Dosen innerhalb der ersten 48 Stunden auf Intensivstation. ....	33
Tabelle 19 Organdysfunktionen innerhalb der ersten 24 Stunden auf Intensivstation. ....	33
Tabelle 20 Patienten Outcomes zu verschiedenen Zeitpunkten. ....	35
Tabelle 21 Mittelwertsunterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthaltes Teil 1. ....	40
Tabelle 22 Mittelwertsunterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthaltes Teil 2. ....	41
Tabelle 23 Mittelwertsunterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthaltes Teil 3. ....	42
Tabelle 24 Mittelwertsunterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden des Intensivstationsaufenthaltes Teil 4. ....	43
Tabelle 25 Chi-Quadrat Test: Remissionsstände – ICU Outcome. ....	48
Tabelle 26 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 1: Kreislaufparameter + Körpertemperatur. ....	49
Tabelle 27 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 2: Zeit-beschreibende Parameter. ....	50
Tabelle 28 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 3: Blutparameter. ....	51
Tabelle 29 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 4: Atmungsparameter. ....	51
Tabelle 30 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 5: Sonstige Parameter. ....	52
Tabelle 31 Multivariate Regressionsanalyse Gruppe 6: Unabhängige Parameter im Vergleich. ....	53
Tabelle 32 Deskriptive Statistik der Scoringsysteme. ....	53
Tabelle 33 Parameter und Grenzwerte des PICTO Scores für die Definition der Hochrisikogruppen. ....	63
Tabelle 34 Intensivstations- und Krankenhautmortalität der Patienten aufgeteilt nach PICTO Score Wert. ....	65
Tabelle 35 Multivariate Regressionsanalyse Scoringsysteme. ....	67

Tabelle 36 Stammzellquellen der Patienten. ....	67
Tabelle 37 Spenderherkunft. ....	68
Tabelle 38 <i>HLA Matching</i> . ....	68
Tabelle 39 Aplasiezeit Einteilung. ....	68
Tabelle 40 Outcomes aufgeteilt nach dem Transplantationsstatus. ....	69
Tabelle 41 Chi Quadrat Test: Transplantationsstatus in Bezug auf verschiedene Outcomes. ....	69
Tabelle 42 Mittelwertsunterschiede zwischen stammzelltransplantierten und nicht-stammzelltransplantierten Patienten des Intensivstationsaufenthaltes. ....	71
Tabelle 43 Unterschiede der mittleren Ränge der Scoringsysteme zwischen stammzelltransplantierten und nicht-stammzelltransplantierten Patienten des Intensivstationsaufenthaltes. ....	72

## 9 DANKSAGUNG

Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Haas und meinem Betreuer Herr Dr. Kondakci, der mich bei der Finalisierung der Arbeit sehr gut unterstützt hat.

Danke an meine wunderbare Partnerin Frau Dr. Mareike Awe, die mich seit meinem ersten Semester treu begleitet und deren starker Umsetzungswille zu einem frühen Angehen der Dissertation geführt hat. Ich freue mich auf unser Haus der Gesundheit.

Ich danke meinen Eltern Frau Dr. Maike Reinbach und Herr Dr. Stephan Reinbach für ihre großartige und sehr großzügige Unterstützung während meines Medizinstudiums und darüber hinaus. Ihr habt es mir mit eurer Erziehung und eurer Bestärkung einfach gemacht, diesen Weg zu gehen. Ihr seid die Beschden!

Ich danke auch meinem großen Bruder Alexander Reinbach, der mich mit seinen belustigenden Kommentare immer wieder dazu motiviert hat, die Dissertation schnellstmöglich abzuschließen.

Danke an das intuMIND-Team, das mir auch in der finalen Phase den Rücken freigehalten hat. Ich freue mich auf unsere gemeinsame Zukunft!