

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der  
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. Dieter Körholz)

**Die Bedeutung der pädiatrischen Intensivmedizin für Diagnostik und  
Therapie von Kindern mit onkologischen Erkrankungen**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung des akademischen Grades  
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil)  
für das Fachgebiet  
Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt der  
Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Roland Haase  
geboren am 26.12.1971 in Berlin

**Gutachter/ Gutachterin:**

Prof. Dr. Jorch, Magdeburg  
Prof. Dr. Kratz, Hannover

Datum der Verteidigung: 15.07.2014

## Referat

Zielsetzung: Untersuchung zur Bedeutung der Pädiatrischen Intensivmedizin für das kideronkologische Zentrum der Universitätsmedizin Halle und Analyse prognostischer Faktoren und des klinischen Verlaufes pädiatrisch-onkologischer Patienten, die aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen intensivmedizinisch behandelt wurden. Methoden: Monozentrische, retrospektive Analyse der zwischen 1998 und 2012 auf der KITS aufgenommenen Patienten mit onkologischer Grunderkrankung. Ergebnisse: 612 Aufnahmen erfolgten für Prozeduren, 328 zum Monitoring und 88 aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen. Die Zunahme der Behandlungsfälle im Vergleich der Zeiträume 1998-2005 und 2006-2012 ist auf die wachsende Zahl von Aufnahmen für Prozeduren bzw. zum Monitoring zurückzuführen. Diese Patienten wiesen eine Überlebensrate von 100% auf. Von 88 Behandlungsfällen (72 Patienten) mit lebensbedrohlichen Komplikationen verstarben 33 auf der Intensivstation. 6 Monate nach Aufnahme auf der Intensivstation waren 35 und am Ende des Follow-up (31.03.2013) 40 Patienten verstorben. Die KITS Überlebensrate stieg im Vergleich der Zeiträume 1998–2005 und 2006–2012 von 44% auf 69%. Alle Todesfälle nach Entlassung von der KITS waren durch die onkologische Grunderkrankung bedingt. In der univariaten Analyse waren Lungen-, Kreislauf-, Leber-, Nieren- und neurologisches Versagen, sowie Versagen von mehr als 2 Organen, Aufnahme >28 Tage nach Erstdiagnose, vorangegangene Stammzelltransplantation und ein PRISM Score  $\geq 10$  bei Aufnahme mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. In der multivariaten Analyse waren die Anzahl der komplizierenden Organversagen und der Behandlungszeitraum 1998–2005 signifikante Prognosefaktoren. Schlussfolgerung: Die Bedeutung der Kinderintensivmedizin für die Behandlung krebskranker Kinder im Zentrum ist in den letzten 15 Jahren gewachsen. Die KITS hat sich hinsichtlich der pädiatrischen Onkologie von einer für die postoperative und intensivmedizinische Versorgung zuständigen Station zu einer in therapeutische und diagnostische Prozesse integrierten Einheit weiterentwickelt. Prophylaxe und rechtzeitige Therapie des Organversagens durch frühe intensivmedizinische Betreuung betroffener Kinder sind ein möglicher Faktor zur Verbesserung der Prognose intensivtherapiepflichtiger pädiatrisch-onkologischer Patienten.

**Bibliographische Angaben:** Haase, Roland: Die Bedeutung der pädiatrischen Intensivmedizin für Diagnostik und Therapie von Kindern mit onkologischen Erkrankungen, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Habil., 139 Seiten, 2014

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
ACD-A	Acidum Citricum Dextrose Formula A
ALCL	Atypical Large Cell Lymphoma
ALI	Acute Lung Injury
ALL	Akute Lymphoblastische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften
BDA	Bund deutscher Anästhesisten
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster (1976 gegründete kooperative Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Leukämien des Kindesalters)
BIPAP	BiPhasic Airway Pressure
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DAG	Digital Acyclic Graphs
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin
FDA	Food and Drug Administration
GCS	Glasgow Coma Score
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Hg	Symbol im Periodensystem der Elemente für Quecksilber
ITS	Intensivtherapiestation
KITS	Kinderintensivstation
KMP	Knochenmarkpunktion
LP	Lumbalpunktion
min	Minute
Mo	Monat
MRGN	Multiresistente Gram negative (Erreger)

MRT	Magnetresonanztomographie
NIV	Nicht invasive Beatmung (Non Invasive Ventilation)
O-PRISM	Oncologic Pediatric Risk of Mortality (Score)
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PRISM	Pediatric Risk of Mortality (Score)
PSI	Physiologic Stability Index
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ System Failure
SZT	Stammzelltransplantation
TISS	Therapeutic Intervention Score
u.a	unter Anderem
UKH	Universitätsklinikum Halle
UK	Universitätsklinikum
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZR	Zeitraum
ZVK	Zentralvenöser Katheter

# 1. Inhalt

## 1.1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhalt .....	III
1.1.	Inhaltsverzeichnis .....	III
1.2.	Abbildungsverzeichnis .....	V
1.3.	Tabellenverzeichnis .....	V
2.	Einleitung .....	1
2.1.	Entwicklungen in der pädiatrischen Onkologie .....	1
2.2.	Lebensqualität während der onkologischen Therapie .....	3
2.3.	Risikofaktoren und Verbesserung der Prognose .....	5
2.4.	Scoring Systeme .....	10
3.	Zielstellung .....	12
4.	Material und Methodik .....	13
4.1.	Das kinderonkologische Zentrum Halle .....	13
4.2.	Patientencharakteristik .....	13
4.3.	Analgesedierung .....	17
4.4.	Analyseparameter und Definitionen .....	19
4.4.1.	Organversagen .....	20
4.4.2.	Glasgow Coma Score .....	21
4.4.3.	Lungenversagen .....	21
4.4.4.	Erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen .....	22
4.4.5.	Überlebensparameter .....	22
4.4.6.	Mehrmalige Aufnahmen eines Patienten .....	22
4.4.7.	Sepsis .....	23
4.4.8.	PRISM Score und O-PRISM Score .....	24
4.4.9.	Definition frühe Komplikationen .....	26

4.5. Prozedere bei Hyperleukozytose .....	26
4.6. Statistik .....	27
5. Ergebnisse.....	29
5.1. Funktion der KITS für pädiatrisch-onkologische Patienten .....	29
5.2. Aufnahmen zum Monitoring .....	32
5.3. Aufnahmen für diagnostische und therapeutischen Prozeduren .....	36
5.4. Aufnahmen aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen .....	39
5.4.1. Patienten mit frühen Komplikationen .....	41
5.4.2. Patienten mit initialer Hyperleukozytose.....	42
5.4.3. Prognostische Faktoren bei vital bedrohten onkologischen Patienten .....	45
6. Diskussion .....	66
6.1. Aufnahmen zum Monitoring .....	67
6.1.1. Postoperative Betreuung.....	67
6.1.2. Monitoring ohne vorangehende Operation .....	69
6.2. Aufnahmen für diagnostische und therapeutische Prozeduren .....	71
6.2.1. Aufnahmen zur Analgosedierung.....	71
6.3. Aufnahmen aus vitaler Indikation .....	76
6.3.1. Frühe Komplikationen .....	77
6.3.2. Bedeutung von Scoring Systemen.....	81
6.3.3. Risikofaktoren für pädiatrisch-onkologische Patienten.....	85
6.4. Verbesserung der Prognose .....	102
6.5. Multivariate Analyse .....	112
6.6. Zusammenfassung.....	114
7. Literatur.....	118

## **1.2. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Aufnahmen und Indikationen zur Aufnahme.....	14
Abbildung 2: KITS Patienten mit onkologischer Grunderkrankung 1998 - 2012.....	29
Abbildung 3: Aufnahmeindikationen 1998 - 2012 .....	30
Abbildung 4: Prozeduren 1998 - 2012.....	37
Abbildung 5: Überleben gesamtes Follow-up .....	41
Abbildung 6: Leukozytenzahl bei mechanischer Zytoreduktion .....	45
Abbildung 7: Erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen und Mortalität.....	46
Abbildung 8: Organversagen und Mortalität .....	48
Abbildung 9: Outcome und allogene Stammzelltransplantation .....	52
Abbildung 10: Überleben 1998–2005 und 2006–2012.....	58
Abbildung 11: Überlebenszeit auf der KITS verstorbener Patienten. ....	59
Abbildung 12: Überleben Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation .....	60
Abbildung 13: DAG Analyse Risikofaktoren .....	64
Abbildung 14: Beobachtetes und vorhergesagtes Versterben.....	65
Abbildung 15: Sterblichkeit Sepsis .....	87
Abbildung 16: Organversagen und Mortalität .....	97
Abbildung 17: Überleben nach allogener Stammzelltransplantation .....	102
Abbildung 18: Vergleich Überleben .....	103
Abbildung 19: Vergleich Mortalität .....	104

## **1.3. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Aufnahmeindikationen.....	14
Tabelle 2: Onkologische Grunddiagnosen .....	15
Tabelle 3: Patientencharakteristik.....	16
Tabelle 4: Sedierungsstadien .....	18
Tabelle 5: ASA Klassifikation.....	18

Tabelle 6: Wilkinson Kriterien .....	20
Tabelle 7: Glasgow Coma Score .....	21
Tabelle 8: Kriterien SIRS .....	23
Tabelle 9: O-PRISM Score .....	24
Tabelle 10: PRISM Score .....	25
Tabelle 11: Aufnahmeindikation und Patientencharakteristik .....	31
Tabelle 12: Postoperative Aufnahmen.....	32
Tabelle 13: Monitoring ohne vorangehende Operation.....	33
Tabelle 14: Onkologische Grunddiagnosen nicht postoperatives Monitoring.....	35
Tabelle 15: Prozeduren als Aufnahmeindikation .....	38
Tabelle 16: Aufnahmeindikationen bei vital bedrohlichen Komplikationen.....	40
Tabelle 17: Patienten mit mechanischer Zytoreduktion .....	44
Tabelle 18: Organversagen und Mortalität.....	47
Tabelle 19: Sepsis assoziierte Faktoren .....	50
Tabelle 20: Allogene Stammzelltransplantation und Outcome.....	51
Tabelle 21: Risikofaktoren und allogene Stammzelltransplantation.....	54
Tabelle 22: Aufnahmen und Patienten 1998–2005 und 2006–2012 .....	56
Tabelle 23: Risikofaktoren 1998–2005 und 2006–2012.....	57
Tabelle 24: Outcome 1998–2005 und 2006–2012 .....	58
Tabelle 25: Überleben Patienten ohne allogene SZT .....	60
Tabelle 26: Analyse Prognosefaktoren.....	63
Tabelle 27: Multivariate Analyse ausgewählter Risikofaktoren.....	65
Tabelle 28: Übersicht Studien .....	109



## **2. Einleitung**

### **2.1. Entwicklungen in der pädiatrischen Onkologie**

Maligne Erkrankungen sind in Europa nach Unfällen bei Kindern jenseits des zweiten Lebensjahres die zweithäufigste Todesursache [1]. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 2000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren an Krebs [2]. Am häufigsten werden Leukämien, ZNS-Tumore und Lymphome diagnostiziert [1-3].

In den letzten 30 Jahren hat sich die Prognose der Patienten mit Krebserkrankungen des Kindes- und Jugendalters deutlich verbessert. 70 - 80% aller Betroffenen überleben gegenwärtig ihre Grunderkrankung [1,3,4]. Bei einigen Tumorentitäten wie dem Hodgkin Lymphom liegen die Überlebensraten bei über 95% [5]. Diese Erfolge beruhen auf systematischer Erforschung der Tumorbilogie und Verbesserungen der Behandlung im Rahmen von wissenschaftlich begleiteten Therapieoptimierungsstudien [4,6]. Hierdurch konnten in den letzten Jahren für viele Krebserkrankungen des Kindesalters Risiko-adaptierte Therapien entwickelt werden.

Für Patienten mit guter Prognose wurden Deeskalationsstrategien zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen implementiert [4]. Ein Beispiel hierfür ist die Reduktion der Radiotherapieindikation beim Hodgkin Lymphom [7,8]. Hierdurch soll die Entwicklung solider Sekundärmalignome vermieden werden.

Für Patienten mit schlechterer Prognose wie zum Beispiel bei Kindern mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie in der Hochrisikogruppe wurde die Therapie intensiviert [9]. Bei diesen Patienten wird im Extremfall die allogene Stammzelltransplantation bereits in erster Remission durchgeführt.

Seit den ersten allogenen Stammzelltransplantationen in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts hat sich die allogene Stammzelltransplantation zu einer anerkannten Behandlungsmethode für eine Vielzahl maligner und nichtmaligner Erkrankungen des Kindesalters entwickelt [10-13]. Die allogene Stammzelltransplantation erlaubt eine weitere Intensivierung der Therapie und gehört mittlerweile zu den Standardverfahren der Onkologie [14,15]. Allogene Stammzelltransplantationen sind mit einer Vielzahl möglicher Komplikationen belastet, so dass die Chancen und Risiken dieser Therapieform für jeden Patienten gegen die Möglichkeiten und Komplikationen anderer Therapieoptionen abgewogen werden müssen [9,14,16]

In den letzten Jahren haben die molekulare Charakterisierung der Krebserkrankungen und die Einführung neuer Medikamente zu weiteren Fortschritten in der Diagnostik, der individuellen Risikoabschätzung und der Therapie pädiatrisch-onkologischer Patienten geführt. Als Konsequenz wurde der sich offenbar erst am Anfang der Entwicklung befindliche Trend zu einer Personalisierung der Medizin intensiviert [17-21]. So erlaubt die Technik der Überwachung des Therapieansprechens auf Ebene der "Minimal Residual Disease – MRD" die Detektion von auf mikroskopischer Ebene nicht mehr nachweisbaren Krankheitsresten, z.B. bei Kindern mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie [22]. Das Verständnis der Mechanismen von Tumorentstehung und Wachstum auf molekularer Ebene erlaubt die Entwicklung zielgerichteter Therapien („Target“ Therapie). Zum Beispiel wurden bei der Akuten Myeloischen Leukämie im Rahmen der AML – BFM Studien monoklonale Antikörper mit gutem Erfolg angewendet. Tyrosinkinaseinhibitoren sind bei bestimmten Risikogruppen bereits Teil der AML – BFM 2012 Therapiestudie [23]. Weitere vielversprechende Ansätze sind in der klinischen bzw. der vorklinischen Entwicklung [24-26].

Flankiert werden Innovationen in der Diagnostik und Therapie von Qualitäts-sicherungsmaßnahmen, wie der zentralen Referenzbegutachtung beim Hodgkin Lymphom. Die Therapie dieses Krankheitsbildes ist ein gutes Beispiel für die Bedeutung von zentralen Monitoring und Therapiesteuerung. Der Wegfall der zentralen Begutachtung und Therapieplanung im sogenannten HD – Intervall (2001 – 2002) führte bei sonst quasi identischen Therapieempfehlungen zu einer Verschlechterung des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zu den Ergebnissen des vorangehenden HD – 95 Protokolls (1995 – 2001) [27].

Parallel zu den Verbesserungen der Therapieergebnisse treten Aspekte der Lebensqualität während der Akutbehandlung, der Erhaltungstherapie und der Nachsorge immer stärker in den Fokus [28,29]. Ein Beispiel hierfür ist die Schaffung der zuletzt 2013 aktualisierten AWMF S3-Leitlinie für psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie aus dem Jahr 2008 [30]. Diese „beschreibt die Struktur- und Rahmenbedingungen sowie wesentliche Aspekte psychosozialer Diagnostik, Indikation, Intervention und Dokumentation“ und unterstützt betroffene Patienten und deren Angehörige in der Bewältigung psychosozialer Belastungen, die aus der Krankheit und deren unmittelbaren wie mittelbaren Folgen selbst, sowie der Therapie entstehen. Ziele sind neben der Bewältigung des akuten Traumas auch die Prävention psychosozialer Folgeschäden. Im Mittelpunkt stehen dabei die Familie wie das betroffene Individuum. Die psychosoziale Versorgung ist integraler Bestandteil der Krebstherapie im Kindesalter und

wird als eine Voraussetzung für die Betreuung pädiatrisch–onkologischer Zentren gefordert [1]. Sie ist nur durch multiprofessionelle Teams adäquat zu leisten.

## **2.2. Lebensqualität während der onkologischen Therapie**

Als krankheitsinduzierte Belastungen werden sowohl tumorbedingte Komplikationen, Nebenwirkungen der Therapie (z.B. Übelkeit, Erbrechen; Mukositis), wie auch Schmerzen und Angst bei invasiven Prozeduren wie Gefäß-, Knochenmark oder Lumbalpunktionen empfunden. In der Mehrzahl der Fälle ist der Tumor bedingte Schmerz schon kurze Zeit nach Therapiebeginn rückläufig und Therapie bzw. Prozeduren assoziierte Schmerzen treten in den Vordergrund [31]. Untersuchungen an betroffenen Kindern haben gezeigt, dass diese Schmerzen und Angst weniger mit der eigentlichen onkologischen Grunderkrankung, als mit medizinischen Maßnahmen verbinden. Mehr als die Hälfte der Kinder mit aktiver Krebserkrankung und Schmerzen empfinden diese als ausschließlich oder teilweise therapieinduziert [31]. Schmerzempfindung und Angst sind auch bei mehrmaliger Wiederholung derselben Prozedur nicht rückläufig [32,33]. In Zusammenhang mit der in der pädiatrischen Onkologie insbesondere bei der Behandlung von Systemerkrankungen protokollgemäß notwendigen engmaschigen Wiederholung von Prozeduren können sich nicht ausreichend behandelte Schmerzen und Angst im Laufe der Behandlung potenzieren. Dieser unerwünschte Kreislauf beginnt bereits mit der ersten schmerzhaften Erfahrung [34,35].

In mehreren Untersuchungen ist der negative Einfluss derartiger Verstärkungen auf den kurz- und langfristigen Krankheitsverlauf bei onkologischen wie nichtonkologischen Patienten gezeigt worden [34]. Durch die Entwicklung von Konzepten zur Prophylaxe und Reduktion von Schmerzen und Angst kann somit sowohl der kurzfristige Heilungsverlauf, als auch die Lebensqualität Überlebender pädiatrischer Krebserkrankungen positiv beeinflusst werden. Bei schmerzhaften Eingriffen, wie z.B. einer Knochenmarkpunktion ist daher auf eine möglichst optimale Schmerzprophylaxe und Behandlung im Rahmen des Eingriffes zu achten. Schmerzprophylaxe und Schmerztherapie schließen eine adäquate Information über die geplante Prozedur, psychosoziale Maßnahmen zur Schmerzbewältigung und die Anwendung medikamentöser Maßnahmen, bevorzugt im Rahmen einer lokalen Anästhesie und/ oder systemischen Analgosedierung ein [32].

Bei der Durchführung von Analgosedierungen in der Pädiatrie sind einige Besonderheiten des Kindesalters zu beachten:

- Kinder benötigen für vergleichbare Prozeduren oft eine tiefere Analgosedierung als Erwachsene [36,37]. Insbesondere Kleinkindern fehlt die Einsicht in die Notwendigkeit der durchzuführenden Prozedur, was bei inadäquater Sedierungstiefe zu erheblicher Abwehr führen kann. Diese kann die Prozedur erschweren oder unmöglich machen, bzw. bei diagnostischen Prozeduren in der Folge die Interpretation des Ergebnisses erschweren. Vor jeder Analgosedierung muss die angestrebte Tiefe der Analgosedierung vom Analgosedierungs- wie vom Eingriffsteam definiert werden. Die Sedierungstiefe kann in verschiedene Stadien (mild, moderat, tief, Allgemeinnarkose) eingeteilt werden. Diese Stadien gehen allerdings fließend ineinander über und sind nicht einheitlich definiert [37]. Für die im Bereich der KITS durchgeführten Prozeduren bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung ist in der Regel eine moderate bis tiefe Sedierung erwünscht.
- Pharmakokinetik und Pharmakodynamik unterscheiden sich nicht nur fundamental von Erwachsenen, sondern sind auch im Vergleich pädiatrischen Patienten stark altersabhängig [38-40]. Neugeborene können schon bei körperrgewichtbezogen geringen Dosen von Analgetika oder Sedativa mit ausgeprägten respiratorischen und kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen reagieren, während Kleinkinder häufig hohe Dosen derselben Medikamente zum Erreichen einer adäquaten Sedierungstiefe benötigen [38,39,41]. Die Wahl der für die Analgosedierung zu wählenden Medikamente richtet sich nach den Empfehlungen aktueller Leitlinien, dem medizinischen Zustand des Patienten, den Anforderungen des Eingriffsteams und den Erfahrungen und Standards des Analgosedierungsteams. Zudem ist aufgrund der altersabhängigen Zulassung gelegentlich ein „Off-Label Use“ nötig, dies muss in der Aufklärung entsprechend berücksichtigt werden. Die gesundheitliche Stabilität des Patienten zur Abschätzung des Analgosedierung assoziierten Risikos wird nach der ASA Klassifikation (ASA 1 – gesund, ASA 6 – Hirntod) bewertet [42]. Die physiologischen Besonderheiten von Kindern sind mit einem höheren Risiko von Atemdepression und Hypoxie assoziiert [37].
- Kinder sind die Altersgruppe mit dem höchsten Komplikationsrisiko während einer Analgosedierung [43]. Eine vielzitierte Studie [44] analysierte 95 Berichte von schweren Zwischenfällen bei der Analgosedierung von Kindern. 51 Patienten verstarben und 9 der Überlebenden entwickelten dauerhafte neurologische Defizite. Die meisten Komplikationen waren respiratorischer Natur, also durch ein geeignetes

Management prinzipiell beherrschbar. Die Autoren fanden fehlendes Training im Umgang mit Komplikationen und in der kardiopulmonalen Reanimation als Hauptrisikofaktoren. Zudem bestanden zum Teil erhebliche Mängel im Monitoring und in der personellen Ausstattung. Diese Studie zeigte, dass eine nicht leitliniengerechte Analgosedierung und eine qualitativ und/ oder quantitativ nicht hinreichende Personalausstattung ein Risiko für die Patientensicherheit darstellen. Obwohl die Leitlinien der Anästhesiologie und der Pädiatrischen Intensivmedizin nicht völlig kongruent sind, wird übereinstimmend ein adäquates kardiorespiratorisches Monitoring, das Vorliegen bestimmter apparativer Voraussetzungen zur intensivmedizinischen Erstversorgung einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation sowie die personelle Trennung von Analgosedierung und Prozedur sowohl im ärztlichen wie im pflegerischen Bereich gefordert. In Abhängigkeit von der Tiefe der Analgosedierung sollte der verantwortliche Arzt entweder Kinderarzt mit der Zusatzbezeichnung Pädiatrische Intensivmedizin oder Anästhesist sein [45]. Obwohl diese Forderung die Möglichkeit der Verlagerung aller unter Analgosedierung geplanten Prozeduren in den Operationssaal eindrücklich einschließt, wäre dies zu mindestens im Universitätsklinikum Halle angesichts der gegebenen Ressourcenknappheit nur schwer umsetzbar bzw. könnte zu erheblichen Therapieverschiebungen und Verzögerung relevanter Diagnostik führen. Ein derartiges Szenario wäre darüber hinaus zu Recht weder für Patienten, deren Angehörige bzw. das Personal akzeptabel.

### **2.3. Risikofaktoren und Verbesserung der Prognose**

Trotz der Erfolge der pädiatrischen Onkologie in Diagnostik, Therapie und der Weiterentwicklung supportiver Maßnahmen, treten auch als Folge intensiverer Therapien vital bedrohliche Komplikationen bei krebskranken Kindern auf. Diese können zur Notwendigkeit der Verlegung auf die KITS und zu intensivmedizinischer Behandlung führen. Die Anwendung allogener Stammzelltransplantationen und die Möglichkeiten kurativer Therapieansätze auch bei Rezidiven der onkologischen Grunderkrankung bzw. bei Hochrisikopatienten erhöhen die Gefahr des Auftretens schwerer Komplikationen mit drohendem oder manifestem Versagen eines oder mehrerer Organsysteme. Typische intensivmedizinisch relevante Komplikationen sind Infektionen (z.B. Sepsis und/ oder septischer Schock), Blutungen, toxische oder immunologische Medikamentennebenwirkungen und durch den Tumor selbst bzw. seine metabolischen Effekte (z.B.

Tumor-Lyse-Syndrom) bedingten Komplikationen. Obwohl die Mehrzahl der genannten Komplikationen und praktisch alle Organversagen behandelbar und bis auf wenige Ausnahmen potentiell reversibel sind, herrschte in der Vergangenheit hinsichtlich der prognostischen Einschätzung intensivtherapiepflichtiger krebskranker Patienten eine eher pessimistische Grundhaltung vor [46-50]. Hieraus können Kommunikationsprobleme an der Schnittstelle zwischen Onkologie und Intensivmedizin entstehen, die wiederum als Risiko für den Patienten angesehen werden müssen [49,51,52]. In einer bemerkenswerten Studie aus dem Erwachsenenbereich profitierten Patienten, die der Intensivmedizin zur Übernahme angeboten wurden, aber als „zu krank“ für die Übernahme befunden und deshalb primär abgelehnt wurden von einer dann doch initiierten intensivmedizinischen Behandlung, während sich die Prognose von Patienten verschlechterte, die von Intensivmedizinern als „zu gesund“ für die Intensivstation befunden wurden [46]. Die Gruppe der „zu Gesunden“ hätte also vermutlich von einer früheren Aufnahme und intensivmedizinischen Behandlung profitiert. Diese und einige weiteren Studien unterstützen neben der Forderung nach einer verbesserten Kommunikation den Trend zur „frühen Aufnahme“ [46,52-54]. Dies bedeutet Anwendung intensivmedizinischer Konzepte und erweiterter intensivmedizinischer Maßnahmen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten noch vor dem Eintreten schwerer Organdysfunktionen oder Insuffizienzen. Da eine Verlagerung der Intensivmedizin in die pädiatrische Onkologie schwer durchführbar ist, muss sich die pädiatrische Intensivmedizin in kideronkologischen Zentren auf eine erweiterte Funktion bei der Betreuung solcher „relativ stabiler“ Patienten einstellen.

In der Vergangenheit wurden eine Reihe von Risikofaktoren für das Versterben auf der Kinderintensivstation bei pädiatrisch-onkologischen Patienten identifiziert (Tabelle 28). Hierzu zählen eine vorangegangene allogene Stammzelltransplantation, Infektionen, (multiple) Organdysfunktionen bzw. Organversagen und ein erhöhtes Risiko ausdrückende Scoring Werte bei der Aufnahme auf die KITS. Daneben gibt es Hinweise darauf, dass sich die Prognose intensivtherapiepflichtiger pädiatrisch-onkologischer Patienten über die letzten 2 Jahrzehnte gesehen verbessert hat (Tabelle 28).

Die allogene Stammzelltransplantation hat für eine Vielzahl von Patienten mit früher als unheilbar geltenden onkologischen wie nichtonkologischen Erkrankungen kurative Therapieoptionen eröffnet. Insbesondere in der sich der Transplantation unmittelbar anschließenden Phase, aber auch im weiteren Verlauf sind schwere Komplikationen möglich [55]. In der Situation der Knochenmarkaplasie nach Myeloablation bis zur Rekonstitution der Myelopoese sind die Patienten durch schwere Infektionen und

Blutungen, nach Transplantation und insbesondere nach Rekonstitution des Knochenmarks und der Entwicklung des transplantierten Immunsystems durch die akute und chronische „Graft versus Host Disease“ und im weiteren Verlauf durch chronische Lungenveränderungen, toxische Organkomplikationen und Virus- bzw. Pilzinfektionen gefährdet [56,57]. Bis zu 44% aller transplantierten Kinder- und Jugendlichen werden im Verlauf auf eine pädiatrische Intensivstation aufgenommen [45,54,58]. Die häufigsten Aufnahmeindikationen sind respiratorische Insuffizienz, Infektionen und neurologische Komplikationen [58,59]. Insbesondere Beatmungspflichtigkeit bei pulmonaler Insuffizienz hat sich in einer Vielzahl von älteren wie auch jüngeren Analysen als negativer Prognoseparameter erwiesen [59-64]. Weitere beschriebene Risikofaktoren waren Klassifizierung der Grunderkrankung (maligne vs. nichtmaligne), Stadium der (malignen) Grunderkrankung, Quelle des Transplantats (Knochenmark, Nabelschnur- oder peripheres Blut), Multiorganversagen und schwere Sepsis/ bzw. septischer Schock [59,65,66]. Allerdings ist die Mehrzahl der Analysen und Studien zu diesem Thema durch geringe Fallzahlen, wechselnde Indikationen zur Aufnahme auf die Intensivstation, lange Beobachtungszeiten und das sich erweiternde Spektrum von Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation limitiert [58]. Die Prognose intensivtherapiepflichtiger Kinder nach allogener Stammzelltransplantation ist weiterhin deutlich schlechter als die bei intensivtherapiepflichtigen Kindern ohne vorangehende allogene Stammzelltransplantation, scheint sich aber insgesamt verbessert zu haben. [67]. Publikationen, deren Erfassungszeitraum in den 1980er bzw. 1990iger Jahren liegt, berichten Überlebensraten unter 25% [68] während für danach behandelte Patienten Überlebensraten von bis zu 82% berichtet werden [45,56]. Die Überlebensrate invasiv beatmeter Patienten nach allogener Stammzelltransplantation lag in den 1980er Jahren teilweise bei unter 10% und übertraf im letzten Jahrzehnt 50% [15,69]. Allerdings ist unklar, ob diese Verbesserungen wirklich eine bessere intensivmedizinische Versorgung oder, wie andere Publikationen nahelegen, die Aufnahme von Patienten in insgesamt besserem Gesundheitszustand widerspiegeln [15,45,63]. Zum Beispiel zeigte eine 2008 publizierte Metaanalyse, die sich mit dem Überleben intensivtherapiepflichtiger allogenen transplantierten pädiatrisch-onkologischer Patienten auseinandersetzte, in der univariaten Analyse eine stetig sinkende Mortalität [45]. Eine tiefere Auswertung der Daten ergab allerdings, dass der Anteil beatmungspflichtiger Kinder abgenommen hatte. Nach Adjustierung auf Beatmung und pulmonale Erkrankungen war der positive Trend weiterhin nachweisbar, aber statistisch nicht mehr signifikant [45].

Die erhöhten Überlebensraten krebskranker Kinder sind nicht nur auf die Weiterentwicklungen der direkt gegen den Tumor gerichteten Therapien, sondern auch auf Verbesserungen der Möglichkeiten der Infektionskontrolle und Behandlung sowie der supportiven Maßnahmen zurückzuführen [70]. In den letzten 50 Jahren ist die Sepsis assoziierte Sterblichkeit bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung deutlich gesunken und liegt heute zwischen 1% und 6% [70,71]. Trotzdem können bewiesene oder vermutete Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten in jeder Phase der Erkrankung auftreten und sind mit einer Gefährdung durch die Infektion selbst, aber auch durch konsekutive Verzögerungen der antineoplastischen Therapie verbunden. Kinder mit onkologischer Grunderkrankung sind aufgrund der erworbenen Defizienz der zellulären wie humoralen Immunität in Verbindung mit zahlreichen potentiellen Eintrittspforten (z.B. Broviac Katheter), der Chemo-Radiotherapie-bedingten Schädigung der Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten und nicht zuletzt der häufigen Krankenhausaufenthalte besonders anfällig für die Entwicklung systemischer Infektionen [15,72-74]. Das Erregerspektrum entspricht dem typischen Spektrum der Hospitalinfektionen. Analog zu anderen pädiatrischen Fachgebieten sind Infektionen mit Koagulase-negativen Staphylokokken als typische Hautkeime über venöse Zugänge als Eintrittspforte häufig, verlaufen in der Regel aber nicht foudroyant. Infektionen mit Gram negativen Keimen dagegen sind mit einer höheren Rate an schwerer Sepsis und septischen Schock assoziiert [73]. Zudem spielen in der pädiatrischen Onkologie wie auch in der pädiatrischen Intensivmedizin multiresistente Erreger eine wachsende Rolle [75]. Bei pädiatrisch-onkologischen Patienten müssen Infektionen bei Auftreten von Fieber in der Phase der Neutropenie (Neutrophile  $< 500/\mu\text{l}$ ) angenommen werden. Für diese Situation wurden entsprechende Empfehlungen entwickelt, die ein umfangreiches diagnostisches Programm und eine parenterale antibiotische Therapie mit breitem Wirkungsspektrum beinhalten [71,76]. Bei Einhaltung dieser Empfehlungen muss nur ein kleiner Teil der betroffenen Kinder intensivmedizinisch versorgt werden [77].

Kinder und Jugendliche mit onkologischen Grunderkrankungen sind unter den pädiatrischen Patienten mit schwerer Sepsis, bzw. septischen Schock überrepräsentiert [78,79]. Die Mehrzahl der älteren Untersuchungen beschreibt eine erhöhte Sterblichkeit bei Vorliegen einer Sepsis, mechanischer Beatmung und Katecholaminpflichtigkeit [80]. In neueren Analysen ist die Mortalität onkologischer Patienten auf pädiatrischen Intensivstationen mit schwerer Sepsis bzw. septischen Schock niedriger und bei nicht mit allogener Stammzelltransplantation behandelten Patienten nicht höher als bei pädiatrischen Patienten ohne onkologische Grunderkrankung [15,81-83]. Die Infektions



assoziierte Sterblichkeit bleibt dagegen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation weiterhin erhöht [78].

Unabhängig vom Vorliegen einer onkologischen Grunderkrankung spiegelt die Anzahl der Organversagen die Schwere des Krankheitsbildes wider. Demzufolge ist es nicht erstaunlich, dass die Wahrscheinlichkeit des Versterbens auf der Intensivstation konsistent mit der Anzahl des Organversagens korreliert [15,48,84,85]. Die Definition des Organversagens im Kindesalter orientiert sich häufig an den Wilkinson – Kriterien [86]. Diese wurden allerdings nicht speziell für Kinder und Jugendliche mit onkologischer Grunderkrankung definiert. In der Originalarbeit von 1986 lag die Mortalität bei 1%, 11%, 50% und 75% bei Versagen von 1, 2, 3 oder 4 Organsystemen [86]. In einer später veröffentlichten Analyse unterschieden sich die Überlebensraten nichtonkologischer Patienten einer pädiatrischen Intensivstation nicht von denen von Wilkinson angegebenen und entsprachen der Letalität von Patienten mit onkologischer Grunderkrankung bei gegebener Anzahl von Organversagen [82]. In univariaten wie auch multivariaten Analysen zeigen sich unterschiedliche Bedeutungen der einzelnen Organversagen hinsichtlich des Überlebens (Tabelle 28). Pulmonales, kardiozirkulatorisches und renales Versagen sind mit einer hohen Mortalität verbunden, während gastrointestinales oder hämatologisches Versagen das Risiko in der Regel nur gering oder statistisch nicht nachweisbar steigern (Tabelle 28). Die erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen (Beatmung, Katecholaminpflichtigkeit, Dialyse) können als Surrogatparameter für das Versagen der betreffenden Organsysteme herangezogen werden und sind ebenfalls mit einer schlechten Prognose assoziiert [47,52,62,87-89]. In diesem Zusammenhang wäre zu erwarten, dass die Verbesserung der intensivmedizinischen Kernkompetenzen (Erkennung, Vermeidung und Behandlung von Organdysfunktionen bzw. Organversagen) zu einer Verbesserung der Prognose führt. Ein Beispiel hierfür ist die Nutzung der in der Pädiatrie aus der breiten Anwendung in der Neonatologie gut bekannten Möglichkeiten der nichtinvasiven Atemunterstützung (nichtinvasives CPAP/ IPPV oder High Flow) zur Therapie der Frühphase der respiratorischen Insuffizienz, bzw. zur Unterstützung der Entwöhnung von der invasiven Beatmung. Hierzu sind zahlreiche Studien aus dem Erwachsenenbereich bekannt [90-93]. Für pädiatrische Patienten sind weniger Analysen verfügbar, die hierdurch begrenzte Datenlage unterstützt aber auch in dieser Altersgruppe die Anwendung nichtinvasiver Formen der Atemunterstützung [94-96].

Ob sich die Prognose krebskranker Kinder, die aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen intensivmedizinisch behandelt werden mussten, substantiell verbessert hat, wird kontrovers beurteilt. Nicht transplantierte Patienten scheinen mehr von der Entwicklung in

der pädiatrischen Intensivmedizin profitiert zu haben, als Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. Die Sterblichkeit nicht transplantiertes pädiatrisch-onkologischer Patienten scheint in den letzten Jahren gefallen zu sein und ist in einigen Untersuchungen nicht höher als die Sterblichkeit nichtonkologischer Patienten mit vergleichbarem Gesundheitszustand [25,114].

## **2.4. Scoring Systeme**

Scoring Systeme sollen durch Vereinfachung komplexer Situationen die Entscheidungsfindung erleichtern [97]. Eine zweite wichtige Funktion ist die durch Scoring Systeme herstellbare Adjustierbarkeit von Patientenpopulationen als Voraussetzung für die Beurteilung vergleichender Untersuchungen [98]. Prinzipiell können Scoring Systeme aber auch auf andere Fragestellungen wie Verträglichkeit oder Wirksamkeit von bestimmten Therapien, dem Eintreten eines Organversagens oder die Verweildauer angewendet werden [98,99]. Einer der ersten in der Pädiatrie verwendeten Scores, der APGAR Score wird noch heute weltweit zur Beurteilung der postnatalen Adaptation eingesetzt [97,100]. In der Intensivmedizin sind vor allem Aufnahmescores und Verlaufscores wichtig [99]. Aufnahmescores werden häufig in den ersten Behandlungsstunden bzw. am 1. Behandlungstag (auf der Intensivstation) erhoben. Die bekanntesten sind der „Pediatric Risk of Mortality Score – PRISM Score“ und der „Pediatric Index of Mortality – PIM Score“ in ihren verschiedenen Varianten [101-105]. Die Mehrheit der verfügbaren Analysen bezüglich Risikofaktoren und Ergebnissen der intensivmedizinischen Behandlung von Kindern mit onkologischer Grunderkrankung beziehen sich auf den PRISM oder den PRISM III Score [106], während sich speziell für diese Patientengruppe entwickelte Scores bisher nur wenig durchgesetzt haben [80,106]. Der PRISM Score führt allerdings oft zu einer Unterschätzung, der PRISM III Score zu einer Überschätzung der später zu beobachtenden Mortalität [80,107-109].

Die in der pädiatrischen Intensivmedizin üblichen Scoring Systeme bilden die besondere Risikokonstellation von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation nur ungenügend ab. Daher wurden spezielle Scoring Systeme für diese Patientengruppe entwickelt, die als Aufnahme-, aber auch als Verlaufscore verwendet werden. Der „PICU Risk Score“ schätzt das individuelle Risiko eines Patienten nach Stammzelltransplantation intensivpflichtig zu werden [55]. Der „O-PRISM“ Score ist eine Erweiterung des PRISM Score um 3 transplantationspezifische Variablen (siehe Tabelle 9) und trifft eine Aussage über die Prognose intensivtherapiepflichtiger Kinder nach allogener Stammzell-

transplantation [110,111]. O-PRISM Werte  $> 10$  waren in einigen Untersuchungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [55].

Verlaufscores werden zu definierten Zeitpunkten oder Zeitabständen erhoben. Aus der Dynamik der erhobenen Werte können vor allem Aussagen über den Krankheitsverlauf, die Prognose und die Effektivität therapeutischer Maßnahmen gewonnen werden [99]. Die hierzu in der pädiatrischen Intensivmedizin eingesetzten Scoring Systeme wie der „Pediatric Logistic Organ Dysfunction – PELOD“ Score und der ursprünglich aus der Erwachsenenmedizin stammende „Sequential Organ Failure Assessment – SOFA“ Score beschreiben die Anzahl und das Ausmaß von Organversagen. Entscheidend sind bei sequentieller Anwendung nicht nur die absoluten Scoring Werte, sondern vor allem deren Veränderungen während der intensivmedizinischen Behandlung. Verbesserungen der Scoring Werte sind mit einer günstigeren Prognose verbunden [109]. Ein grundlegendes Problem der seriellen Anwendung von Scoring Systemen ist, dass sie nicht zwischen Krankheitsverlauf und (positiven wie negativen) Therapieeffekten unterscheiden [99].

### **3. Zielstellung**

Die vorliegende Arbeit untersucht in einer monozentrischen, retrospektiven Analyse die Bedeutung der pädiatrischen Intensivmedizin für Kinder und Jugendliche mit onkologischer Grunderkrankung. Die Ziele der Untersuchung sind:

- Beschreibung der Bedeutung der Kinderintensivmedizin für das Management von Prozeduren und invasiven Therapien für diese Patientengruppe.
- Bestimmung abhängiger und unabhängiger Risikofaktoren für das Überleben pädiatrisch-onkologischer Patienten mit vital bedrohlichen Komplikationen.
- Untersuchung der prognostischen Wertigkeit des PRISM Score für pädiatrisch-onkologische Patienten mit vital bedrohlichen Komplikationen.
- Untersuchung der prognostischen Wertigkeit des O-PRISM Score für pädiatrisch-onkologische Patienten mit vital bedrohlichen Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation.
- Untersuchung der Veränderung der Prognose vital bedrohter, pädiatrisch-onkologischen Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren, sowie die Diskussion von Faktoren, die zu einer möglichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse beitragen können.

Die Ergebnisse der Untersuchung sollen im Kontext des aktuellen Standes der Literatur diskutiert und zusammengefasst werden.

## **4. Material und Methodik**

### **4.1. Das kideronkologische Zentrum Halle**

Die Kinderklinik des Universitätsklinikums Halle (UKH) ist das pädiatrisch-onkologische Zentrum im südlichen Sachsen-Anhalt. In Zusammenarbeit mit chirurgischen und nichtchirurgischen Kliniken und Instituten des UKH kann die gesamte Breite der ambulanten und stationären Kinderonkologie, der kideronkologischen Nachsorge und der Palliativmedizin angeboten werden. Autologe Stammzelltransplantationen werden seit 1997, allogene Stammzelltransplantationen seit 1999 durchgeführt.

Die Intensivstation der Kinderklinik des UK Halle (KITS) ist eine gemischt pädiatrisch-neonatologisch ausgerichtete Intensivstation mit der Möglichkeit der Versorgung von bis zu 14 beatmeten Patienten. Jährlich werden etwa 750 Patienten des regionalen und überregionalen Bereichs behandelt. Die Abteilung kann alle Methoden der modernen pädiatrischen Intensivmedizin umsetzen. Hyperbare Oxygenierung und ECMO für Kinder > 30 kg Körpergewicht werden in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin bzw. der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Dialyse in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II angeboten. Die Möglichkeit der Sterilpflege und Umkehrisolation in dafür eingerichteten Einzelzimmern mit vorgeschalteter Schleuse ist gegeben.

Mit der Einführung eines dem Arbeitszeitgesetz konformen Arbeitszeitmodells ergaben sich umfangreiche organisatorische Änderungen, die auch die Aufnahme-strategie onkologischer Patienten auf der KITS betrafen. Daher werden in dieser Arbeit zwei Untersuchungszeiträume (1998 – 2005 und 2006 – 2012) an geeigneten Stellen miteinander verglichen.

### **4.2. Patientencharakteristik**

Die Daten aller zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2012 auf der KITS aufgenommenen Patienten mit onkologischer Grunderkrankung einschließlich der Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) bzw. Aplastischer Anämie (AA) wurden retrospektiv ausgewertet. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die bei Erstdiagnose der Grunderkrankung älter als 18 Jahre waren. Die Patienten wurden entsprechend der Aufnahmeindikation in 3 Gruppen geteilt (Tabelle 1)

Tabelle 1: Aufnahmeindikationen

Einteilung der Behandlungsfälle entsprechend der Aufnahmeindikation.

Aufnahmeindikation	Beschreibung
Prozedur	Aufnahme zur Analgosedierung und / oder Durchführung einer invasiven Prozedur im Stationsbereich
Monitoring	Aufnahme zum postoperativen Monitoring oder zur Überwachung bei nicht vital bedrohlicher Komplikation oder zur Durchführung risikoreicher Therapien unter Überwachung
Vitale Indikation	Aufnahme aufgrund potentiell oder tatsächlich vital bedrohlicher Komplikation

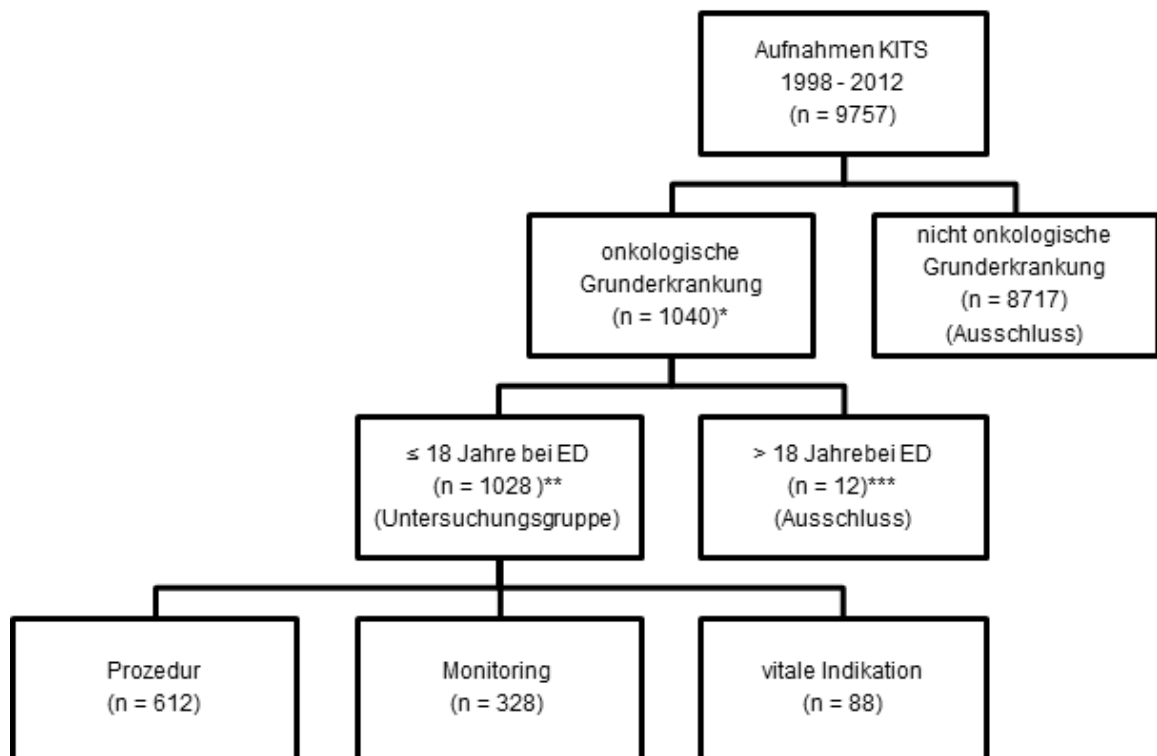


Abbildung 1: Aufnahmen und Indikationen zur Aufnahme

Dargestellt sind die Aufnahmen aller Patienten mit onkologischer Grunderkrankung, die bei Erstdiagnose der onkologischen Grunderkrankung jünger als 18 Jahre waren und zwischen Januar 1998 und Dezember 2012 auf die Kinderintensivstation des UKH aufgenommen wurden. Die Anzahl der Patienten betrug \*285, \*\*278 und \*\*\*7. ED, Erstdiagnose.

Tabelle 2: Onkologische Grunddiagnosen

Einteilung onkologischer Grunderkrankungen in 3 Diagnosegruppen. Die zweite, bzw. die rechte Spalte geben die absolute Anzahl und den relativen Anteil der Diagnosegruppe bzw. der Diagnose an der Gesamtzahl der Patienten (n = 278) wieder.

Diagnosegruppe	n (%)	Diagnose	n (%)
Systemerkrankungen	131 (47,1)	Akute Lymphoblastische Leukämie	59 (21,2)
		Akute Myeloische Leukämie	18 (6,5)
		Non-Hodgkin Lymphom	21 (7,6)
		Hodgkin Lymphom	14 (5,0)
		Aplastische Anämie	4 (1,4)
		Myelodysplastisches Syndrom	9 (3,2)
		JMML	3 (1,1)
		Histiozytose	3 (1,1)
Solide Tumore	71 (25,6)	Neuroblastom	19 (6,8)
		Ewing Sarkom	12 (4,3)
		Osteosarkom	11 (4,0)
		Nephroblastom	7 (2,5)
		Rhabdomyosarkom	6 (2,2)
		Lebertumor	3 (1,1)
		Nerventumor	4 (1,4)
		Schilddrüsentumor	3 (1,1)
		Keimzelltumor	2 (0,7)
		Gefäßtumor	2 (0,7)
		Synovialtumor	1 (0,4)
		Retinoblastom	1 (0,4)
		Hirntumore	76 (27,3)
Ependymom	10 (3,6)		
Medulloblastom	9 (3,2)		
Meningeom	7 (2,5)		
Glioblastom	5 (1,8)		
Gliom	5 (1,8)		
Kraniopharyngeom	5 (1,8)		
Germinom	4 (1,4)		
Papillom	3 (1,1)		
Pineozytom	1 (0,4)		
nicht klassifiziert	6 (2,2)		

JMML, Juvenile Myelomonozytäre Leukämie.

Zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2012 wurden 9757 Behandlungsfälle (= Aufnahmen) auf der KITS versorgt. 1040 (10,7%) dieser Aufnahmen betrafen 285 Patienten mit onkologischer Grunderkrankung. 7 Patienten (12 Aufnahmen), die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als 18 Jahre waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen (Abbildung 1).

*Tabelle 3: Patientencharakteristik*

*Charakteristika der Behandlungsfälle und Patienten mit onkologischer Grunderkrankung. \*bezogen auf Behandlungsfälle; #bezogen auf Patienten. Das Alter bei Aufnahme und die Verweildauer auf der KITS wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, alle anderen Werte als Anzahl (% von „alle“) dargestellt.*

Geschlecht	weiblich	männlich	alle
Patienten	123 (44,2)	155 (55,8)	278
Aufnahmen*	411 (40,0)	617 (60,0)	1028
Alter bei Diagnose#, Jahre	7,5 $\pm$ 5,3	8,8 $\pm$ 5,6	8,2 $\pm$ 5,5
Verweildauer KITS*, Tage	2,1 $\pm$ 5,2	1,7 $\pm$ 5,1	1,9 $\pm$ 5,1
Frequenz Aufnahme KITS#	3,3 $\pm$ 3,7	3,9 $\pm$ 4,7	3,7 $\pm$ 4,3
Diagnose			
Systemische Erkrankung#	52 (39,7)	79 (61,3)	131
Solider Tumor#	36 (50,7)	35 (49,3)	71
Hirntumor#	35 (46,1)	41 (53,9)	76
Aufnahmeindikation			
Prozedur*	223 (36,4)	389 (63,6)	612
Monitoring*	149 (45,4)	179 (54,6)	328
Vitale Indikation*	39 (44,3)	49 (55,7)	88
Z.n. allogener Stammzelltransplantation#	17 (36,9)	29 (63,1)	46



Die Patienten wurden entsprechend der onkologischen Grunddiagnose in 3 Kategorien (Systemerkrankungen, solide Tumore und Hirntumore) eingeteilt. Als Systemerkrankungen wurden Leukämien, Lymphome, Myelodysplastische Syndrome und Histozytosen bezeichnet. Eine Systemerkrankung bestand bei 131 (47,1%) der Patienten. Solide Tumore (n = 71; 25,6%) und Hirntumore (n = 76; 27,3%) kamen etwa gleich häufig vor. Einen detaillierten Überblick über die Diagnosen gibt Tabelle 2.

Von den eingeschlossenen 278 Patienten mit onkologischer Grunderkrankung waren 123 (44,2%) weiblich und 155 (55,8%) männlich. Die Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt.

### **4.3. Analgosedierung**

Ab dem Jahr 2006 wurden in der Kinderklinik des UKH Prozeduren, die bis zu diesem Zeitpunkt unter einer milden bis moderaten Analgosedierung (verwendet wurden Midazolam 0,1 mg/ kg Körpergewicht und Pethidin 1 mg/ kg Körpergewicht) auf der kideronkologischen Station durchgeführt worden waren in den Bereich der KITS verlagert [112]. Gleichzeitig wurden Standards erstellt, die die Voraussetzungen, Organisation, Durchführung und Verantwortlichkeiten für Prozeduren unter Analgosedierung regeln. Diese Standards wurden im Zuge der Zertifizierung der Kinderklinik des UKH in „Standard Operating Procedures – SOPs“ überführt.

Zur personellen Absicherung von Prozeduren in Analgosedierung wurden Analgosedierungsteams bestehend aus einem Kinderarzt mit der Zusatzbezeichnung „Pädiatrische Intensivmedizin“ plus einer Pflegekraft der Kinderintensivstation und für die Prozedur zuständige Eingriffsteams, bestehend aus einem Arzt der Kinderonkologie und mindestens einer kideronkologischen Pflegekraft gebildet.

Die Sedierungsstadien sind in Tabelle 4 dargestellt [113]. Prinzipiell wird das Sedierungsstadium 2 (moderat) angestrebt. Allerdings zeigt die Erfahrung, dass die in diesem Stadium definitionsgemäß erweckbaren Kinder mit heftiger motorischer Abwehr auf die Prozedur reagieren und damit den Erfolg des Eingriffs gefährden können. In Abhängigkeit von der Prozedur und dem Grad der Abwehr ist dann eine Überführung in das Sedierungsstadium 3 (tief) notwendig. Die Patienten werden vor der Analgosedierung nach dem ASA Score klassifiziert (Tabelle 5) [114]. Geplante Analgosedierungen werden im Bereich der KITS nur bei Eingruppierung des Patienten bis ASA 2 durchgeführt. Analgosedierungen bei Patienten mit höheren ASA Score Eingruppierungen werden von

der Klinik für Anästhesiologie und postoperative Intensivmedizin des UKH abgesichert.

*Tabelle 4: Sedierungsstadien*

*Sedierungsstadien entsprechend den Kriterien der American Academy of Pediatrics - AAP*

Stadium	Bezeichnung	Eigenschaften
1	Minimal	Erhalt von Schutzreflexen und Atemwegskontrolle, Erweckbarkeit durch akustische Stimulation
2	Moderat	Erhalt von Schutzreflexen und Atemwegskontrolle, Erweckbarkeit durch taktile und akustische Stimulation
3	Tief	Teilverlust von Schutzreflexen und Atemwegskontrolle, keine unmittelbare Erweckbarkeit
4	Allgemeinanästhesie	Verlust der Schutzreflexe und Atemwegskontrolle, vollständige Bewusstlosigkeit und Analgesie

*Tabelle 5: ASA Klassifikation*

*Die Kategorie 6 wird nicht durchgehend verwendet.*

ASA	Beschreibung
1	gesunder Patient
2	leichte Allgemeinerkrankung
3	schwere Allgemeinerkrankung
4	schwere Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
5	moribunder Patient, Lebenserwartung ≤ 24 Stunden ohne Operation
6	hirntoter Patient

ASA, American Society of Anesthesiologists.

Das medikamentöse Standardregime der KITS des UK zur Analgosedierung besteht aus der Kombination von Midazolam und Ketamin S. Die Midazolamdosierung beträgt 0,05 – 0,1 mg/ kg Körpergewicht, die Ketamin-S Dosierung 0,5 – 1 mg/ kg Körpergewicht. Beide Medikamente werden nach Wirkung und entsprechend der angestrebten Sedierungstiefe

titriert. Alle Patienten erhalten Sauerstoff (1 – 2 l/ min) über eine Sauerstoffnasenbrille. Die ebenfalls empfohlene Kombination von Propofol und Ketamin wird von uns wegen der geringen therapeutischen Breite und des etwas ungünstigeren Nebenwirkungsprofils des Propofols nicht eingesetzt [115]. Das Monitoring umfasst kontinuierliche Pulsoxymetrie, EKG, Atemfrequenz und nichtinvasive Blutdruckmessung (maximales Intervall zwischen 2 Messungen 5 Minuten). Ein endexpiratorisches CO<sub>2</sub> Monitoring ist nicht verfügbar. Die Eltern werden dazu ermutigt bis zum Einschlafen des Kindes am Bett (OP – Tisch) zu bleiben. Die Patienten werden nach erfolgter Analgosedierung bis zum sicheren Erwachen unter fortlaufendem Monitoring nachbeobachtet. Im Anschluss erfolgt ein weiteres kontinuierliches Monitoring auf der onkologischen Kinderstation über 2 Stunden. Eine Beendigung des Monitorings ist erst nach Freigabe durch den Stationsarzt möglich. Die Entlassung erfolgt frühestens an dem der Analgosedierung folgendem Tag.

#### **4.4. Analyseparameter und Definitionen**

Von allen KITS - Behandlungsfällen der Patienten mit onkologischer Grunderkrankung wurden demographische Daten und Angaben zum klinischen Verlauf erhoben. Dies waren im Einzelnen Geschlecht, Art der onkologischen Erkrankung, Alter, Jahr der Aufnahme, Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Aufnahme auf der Intensivstation, Versterben, bzw. letzter Wiedervorstellung, Zeitraum zwischen Diagnosestellung und allogener Stammzelltransplantation, Zeitraum zwischen allogener Stammzelltransplantation und Aufnahme auf der Intensivstation, Versterben, bzw. letzte Wiedervorstellung, Behandlungsdauer auf der KITS, Anzahl der Aufnahmen auf die KITS, Aufnahmeindikation auf die KITS, Überlebensstatus bei Entlassung/ Verlegung von der KITS). Bei Berechnungen von Zeiträumen zwischen 2 Ereignissen (z.B. KITS Aufnahme und Entlassung = Verweildauer KITS) wurde der jeweils frühere Zeitpunkt vom korrespondierenden späteren Zeitpunkt subtrahiert. Die Ergebnisse wurden entsprechend der Fragestellung und Praktikabilität in Tagen, Monaten oder Jahren dargestellt.

Bei Patienten mit Rezidiv der Grunderkrankung oder Auftreten eines Zweitmalignoms wurde für die Berechnung der oben genannten Zeiträume als Erstdiagnosedatum das Datum der Diagnose der Grunderkrankung definiert. Alle Berechnungen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation beziehen sich auf die letzte Transplantation vor Aufnahme auf die KITS. Die Daten zu nicht auf der Intensivstation behandelten Patienten mit Leukämie und initialer Hyperleukozytose wurden dem Dokumentationssystem der

Kinderonkologie entnommen. Von Interesse waren hierbei die Anzahl betroffener Patienten, der klinische Verlauf und die initialen Leukozytenwerte.

#### 4.4.1. Organversagen

Die Definition des Organversagens erfolgte auf Grundlage der Wilkinson Kriterien [86] (Tabelle 6).

Tabelle 6: Wilkinson Kriterien

Wilkinson Kriterien zur Diagnose des Organversagens. Die von Wilkinson in der Originalarbeit angegebenen Grenzwerte wurden zum Teil in SI Einheiten umgerechnet.

Organsystem	Kriterien des Organversagen
Herz-Kreislauf-System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAD &lt; 40 mmHg (&lt;12 Mo), bzw. &lt; 50 mmHg (&gt; 12 Mo)</li> <li>• Herzstillstand</li> <li>• Herzfrequenz &lt; 50/ min oder größer 220/ min (&lt; 12 Mo), bzw. &lt; 40/ min oder &gt; 200/ min (&gt;12Mo)</li> <li>• arterieller pH &lt; 7,20 bei normalen PaCO<sub>2</sub></li> <li>• kontinuierliche Katecholaminbedürftigkeit zur Gewährleistung eines ausreichenden MAD</li> </ul>
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemfrequenz &gt; 90/min (&lt; 12 Mo), bzw. &gt; 70/ min (&gt; 12 Mo)</li> <li>• paCO<sub>2</sub> &gt; 65 mmHg</li> <li>• paO<sub>2</sub> &lt; 40 mmHg (kein Vitium)</li> <li>• paO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> &lt; 250 (kein Vitium)</li> </ul>
Niere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnstoff &gt; 16,7 mmol/l oder Creatinin &gt; 153 µmol/l (Nierenfunktion vorher normal)</li> <li>• Dialyse</li> </ul>
Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtbilirubin &gt; 85 µmol/l und ASAT &gt; 2fach erhöht</li> <li>• hepatische Enzephalopathie ≥ II°</li> </ul>
Neurologisches System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glasgow Coma Score &lt; 5</li> <li>• erweiterte, lichtstarre Pupillen</li> <li>• ICP &gt; 20 Torr oder Notwendigkeit zur therapeutischen Intervention</li> </ul>
Hämatologisches System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &lt; 3,1 mmol/l</li> <li>• Leukozyten &lt; 3 GPT/l</li> <li>• Thrombozyten &lt; 20 GPT/l</li> </ul>
Gastrointestinales System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinale Blutung mit Transfusionsbedarf &gt;20ml/ kg Körpergewicht innerhalb von 24h</li> </ul>

ASAT: Aspartat-Aminotransferase, Mo: Monate, ICP: intrakranieller Druck.

#### 4.4.2. Glasgow Coma Score

Für die aufgrund von vital bedrohlichen Komplikationen aufgenommenen Patienten wurde aus der Aufnahmedokumentation retrospektiv der Glasgow Coma Score (GCS) bestimmt (Tabelle 7) [116]. Die Patienten wurden entsprechend einem GCS  $> 8$  oder  $\leq 8$  in 2 Gruppen geteilt und verglichen. Der GCS ist auch ein Bestandteil des PRISM Score.

Tabelle 7: Glasgow Coma Score

Punkte	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6	—	—	befolgt Aufforderungen
5	—	konversationsfähig, orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4	spontan	konversationsfähig, desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3	auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugesynergismen (abnormale Beugung)
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Strecksynergismen
1	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

#### 4.4.3. Lungenversagen

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Lungenversagens wurde der Oxygenierungsindex nach Horovitz (= respiratorischer Quotient) herangezogen. Dieser wird nach folgender Formel bestimmt: arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg)/ fraktionierter Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft. Werte zwischen 200 und 300 mm Hg weisen auf ein ALI („acute lung injury“), unterhalb von 200 mm Hg auf ein ARDS („acute respiratory distress syndrome“) hin. Weitere diagnostische Kriterien des ARDS sind bilaterale großflächige Infiltrate und ein nichtkardiales Lungenödem. Der Horovitz Quotient ist ein Bestandteil des PRISM Score. Die im Jahr 2012 eingeführte aktuelle Klassifikation des Lungenversagens (Berlin – Definition) wurde aufgrund des Untersuchungszeitraumes (Start 1998, Ende 2012) nicht verwendet [117].

#### **4.4.4. Erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen**

Erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen sind (invasive) Beatmung, Hämodialyse und die Gabe von Katecholaminen. Nichtinvasive Verfahren zur Atemunterstützung (Masken – BIPAP oder CPAP, High - Flow) wurden nicht als Beatmung gewertet. Katecholaminpflichtigkeit bestand wenn die Patienten Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin oder Dopamin einzeln oder kombiniert als Dauerinfusion erhielten. Die in der ersten Hälfte des Analysezeitraums praktizierte Verwendung von Dopamin als Einzelsubstanz in einer Dosis von maximal 4 µg/ kg Körpergewicht/ min („Nierendosis“) wurde nicht als Katecholaminpflichtigkeit gewertet.

#### **4.4.5. Überlebensparameter**

In der Gruppe der aufgrund einer vitalen Indikation aufgenommenen Patienten wurden folgende Outcomeparameter definiert:

- Überlebens der Intensivtherapiepflichtigkeit (Verlegung lebend von der KITS)
- Überleben 6 Monate nach Aufnahme auf die KITS
- Überleben im gesamten Follow-up Zeitraum

Als Follow-up Zeit wurde der Zeitraum zwischen Aufnahme auf der Intensivstation und dem Tag des Todes bei verstorbenen Patienten oder der Zeitraum zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und dem Tag der letzten Vorstellung in der Klinik bei lebenden Patienten definiert. Das 6-Monatsüberleben bezieht sich auf Todesfälle innerhalb von 6 Monaten nach letzter Aufnahme auf die Intensivstation. In die Auswertung wurden alle bis zum 31.03.2013 aufgetretenen Ereignisse einbezogen.

#### **4.4.6. Mehrmalige Aufnahmen eines Patienten**

Als Erstaufnahme wurde die erste Aufnahme eines Patienten auf die KITS unabhängig von der Aufnahmeindikation, als Folgeaufnahme jede weitere Aufnahme bezeichnet.

Die 88 Behandlungsfälle aufgrund vitaler Indikation betrafen 72 pädiatrisch-onkologische Patienten. 12 Patienten wurden zweimalig und 2 Patienten dreimalig aufgenommen. Mehrmalige Aufnahmen desselben Patienten aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen wurden hinsichtlich des Überlebens der Intensivpflichtigkeit als separate Fälle betrachtet. Bei mehrmaliger Aufnahme desselben Patienten aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen wurde hinsichtlich des Überlebens nach 6 Monaten und des Überlebens

im gesamten Follow-up nur die letzte Aufnahme auf die KITS berücksichtigt. Als Follow-up Zeit wurde für diese Fälle der Zeitraum zwischen dem ersten Tag der letztmaligen Behandlung auf der Intensivstation und dem Tag der letzten Wiedervorstellung bzw. dem ersten Tag der letztmaligen Behandlung auf der Intensivstation und dem Tag des Versterbens bezeichnet.

#### 4.4.7. Sepsis

Die Definition der Sepsis folgte u.a. den Empfehlungen der „Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie“ [118-120]. Eine Sepsis wurde dementsprechend definiert als Vorliegen einer gesicherten oder wahrscheinlichen Infektion mit systemischer Manifestation („Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS“). Kriterien des SIRS werden in Tabelle 8 gezeigt.

*Tabelle 8: Kriterien SIRS*

*Definition des „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ SIRS*

2 oder mehr der folgenden Symptome:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• veränderte Körpertemperatur &gt; 38°C oder &lt; 36°C</li> <li>• Tachykardie</li> <li>• Tachypnoe</li> <li>• Leukozyten &gt; 12 GPT/l oder &lt; 4 GPT/l oder &gt; 10% Stabkernige</li> </ul>		
Definition Tachykardie und Tachypnoe bei Kindern:		
Lebensalter	Herzfrequenz	Atemfrequenz
< 1 Monat	>190/min	>60/min
1–12 Monate	>160/min	>45/min
1–2 Jahre	>140/min	>40/min
3–5 Jahre	>130/min	>35/min
6–12 Jahre	>120/min	>30/min
13–15 Jahre	>100/min	>25/min
> 15 Jahre	> 90/min	>20/min

Als normalerweise sterile Materialien wurden Blut, Liquor, (steril gewonnenes) Bronchialsekret, Urin, Pleurapunktat und Biopsien (aus Hirn- oder Lungengewebe) angesehen.

#### 4.4.8. PRISM Score und O-PRISM Score

Die im PRISM Score erhobenen Parameter sind in Tabelle 10 dargestellt [102].

Aus den PRISM Score Werten kann das Risiko des Versterbens (prognostizierte Todesrate) online <http://www.sfar.org/scores2/prism2.html>) entsprechend folgender Formel berechnet werden:

Prognostizierte Todesrate =  $e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$ . Dabei ist Logit =  $(0,207 \times \text{PRISM} - (0,005 \times (\text{Alter in Monaten})) - 0,433 \times 1(\text{nur wenn postoperativ}) - 4,782$ .

Die aus dem am ersten KITS Behandlungstag erhobenen PRISM Score prognostizierte Mortalität wurde mit der tatsächlich beobachteten Mortalität verglichen.

Für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wurde im Jahr 2000 der O-PRISM Score eingeführt [111]. Er ergänzt den PRISM Score um 3 Variablen (CRP, „Graft versus Host Disease“ und makroskopische Blutung, Tabelle 9).

*Tabelle 9: O-PRISM Score*

*Der O-PRISM Score ergibt sich aus der Erweiterung des klassischen PRISM Score um 3 Variablen (CRP, „Graft versus Host Disease“ und makroskopische Blutung). \*Eine makroskopische Blutung liegt vor, wenn der Hämoglobinwert um mindestens 0,62 mmol/l und Tag absinkt, bzw. Transfusionsbedarf besteht.*

PRISM Score plus		
Variable	Kriterium	Score
Makroskopische Blutung*	ja	4
„Graft versus Host Disease“	Grad 2	2
	> Grad 2	4
CRP	> 100 mg/l	4



Tabelle 10: PRISM Score

Die PRISM Score Werte wurden entsprechend den Vorschriften der Originalpublikation erhoben. Wurde der Patient unmittelbar nach Aufnahme auf der KITS oder noch im Bereich der Kinderonkologie wegen respiratorischer Insuffizienz intubiert, wurde für die Atemfrequenz der höchste Score Wert vergeben.

Variable	Säuglinge	Kinder	Score
Blutdruck (systolisch)	130 – 150	150 - 200	2
	55 – 65	65 – 75	6
	>160	>200	
	40 – 54	50 - 64	
Blutdruck (diastolisch)	<40	< 50	7
	>110		6
Herzfrequenz	> 160	> 150	4
	< 90	< 80	
Atemfrequenz	61 – 90	51 – 70	1
	> 90	> 70	5
	Apnoe		5
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (respiratorischer Quotient)	ALI (200 – 300)		2
	ARDS (< 200)		3
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	6,8 – 8,7		1
	> 8,7		6
Glasgow Coma Score	< 8		6
PT/ PTT	> 1,5 x Normwert		2
Gesamtbilirubin	> 1 Monat: 60 µmol/l		6
Kalium (mmol/l)	3,0 – 3,5		1
	6,5 – 7,5		
	< 3,0		5
> 7,5			
Kalzium (mmol/l)	1,75 – 2,00		2
	3,00 – 3,75		
	< 1,75		6
> 3,75			
Blutzucker (mmol/l)	2,2 – 3,3		4
	13,9 – 22,2		
	< 2,2		8
> 22,2			
Bikarbonat (mmol/l)	< 16		3
	> 32		

#### **4.4.9. Definition frühe Komplikationen**

Als frühe Komplikationen wurden vital bedrohliche Komplikationen bezeichnet, die innerhalb von 28 Tagen nach Erstdiagnose der onkologischen Grunderkrankung auftraten und zur Verlegung auf die KITS führten. Tumor bezogene Komplikationen, die nach Aufnahme auf die Intensivstation zur Erstdiagnose führten wurden ebenfalls als frühe Komplikationen gewertet.

#### **4.5. Prozedere bei Hyperleukozytose**

Patienten mit initialer Hyperleukozytose wurden, wenn eine mechanische Zytoreduktion aus kideronkologischer Sicht indiziert war, mittels Leukapherese oder Austauschtransfusion behandelt.

Die Leukapherese wurde unter Nutzung des Cobe® Spectra™ Apheresesystem durchgeführt. Die Patienten wurden in Analgosedierung mit einem Shaldonkatheter versorgt. Angestrebt wurde die Prozessierung des 2 bis 2,5fachen geschätzten Körperblutvolumens. Die Antikoagulation erfolgte mittels ACD-A im Verhältnis von 1:12 zum apheresierten Volumen. Entgegen dem Standardvorgehen bei der Apherese wurde auf die prophylaktische Kalziumgabe verzichtet.

Die Durchführung der Austauschtransfusion war vom klinischen Zustand des Patienten und vom Erfahrungshintergrund des verantwortlichen Arztes abhängig. Das ALL-BFM 2000 Studienprotokoll empfiehlt ein Austauschvolumen von 100 bis 150 ml/ kg, ein (Volumen)Verhältnis von Erythrozytenkonzentrat zu Plasma von 1:3, gewichtsadaptierte Austauschportionen von 10 bis 50 ml und eine Thrombozytenzahl von  $\geq 60$  GPT/ l. Zur Realisierung der Blutentnahmen erhielten die Patienten einen zentralvenösen und/ oder arteriellen Zugang. Die Blutentnahme erfolgte alle 5 bis 10 min manuell. Zum Ersatz wurden virusinaktiviertes Plasma (VIFP) und Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Transfusionsgeschwindigkeit und Mischungsverhältnis wurden kontinuierlich an Kreislaufparameter und Hämatokrit angepasst.

Ziel beider Prozeduren war die Senkung der im Blut gemessenen Leukozytenwerte auf etwa 50% des Ausgangswertes bzw. auf Werte unterhalb von 100 GPT/ l. Die Entnahme- und Transfusionsgeschwindigkeiten wurden der hämodynamischen Situation des Kindes angepasst. Während der Leukapherese bzw. der Austauschtransfusion wurde, um die Rheologie nicht durch zu starke Anhebung der zellvermittelten Viskosität zu verschlechtern der Hämatokrit auf Werte zwischen 20% und 25% eingestellt. Die

Mindestthrombozytenzahl betrug 50 GPT/ l. Die Kinder wurden mittels kaliumfreier Infusionslösung mit einem Volumen von 3000 - 5000 ml/ m<sup>2</sup> Körperoberfläche und Tag hydriert. Kalium, Kalzium, Phosphat, Harnsäure und Nieren- bzw. Gerinnungsfunktion wurden engmaschig kontrolliert. Die Patienten erhielten Allopurinol bzw. Rasburicase zur Prophylaxe und/ oder Therapie einer Hyperurikämie. Der Urin - pH wurde durch Natriumbikarbonatinfusionen auf Werte zwischen 6,5 und 7,5 eingestellt, um die Harnsäureausscheidung zu verbessern, ohne die Ausfällung von Kalziumphosphat zu begünstigen (keine Alkalisierung bei Rasburicase Therapie). Bei Infektionszeichen erhielten die Patienten eine systemische antibiotische Therapie, typischerweise mit Piperacillin und Tazobactam.

Parallel zur Leukapherese bzw. Austauschtransfusion wurde mit der antileukämischen Behandlung entsprechend dem geltendem Therapieprotokoll begonnen. Modifikationen erfolgten in Absprache mit der jeweiligen Studienleitung durch Kollegen der pädiatrischen Onkologie.

#### **4.6. Statistik**

Die erhobenen Daten wurden in einer IBM SPSS® (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp. Version 20.0) Datei gespeichert und statistisch ausgewertet. Die Analyse erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik des Universitätsklinikums Halle.

Ein Großteil der Daten wurde deskriptiv ausgewertet. Nominal skalierte Daten wurden durch die Angabe von Häufigkeiten und prozentualen Anteilen beschrieben. Metrische Daten wurden durch die Angabe des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung, gegebenenfalls des Medians mit Minimal- und Maximalwert (Schwankungsbreite) dargestellt.

Metrische Daten wurden durch den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Die Mittelwerte metrischer normalverteilter Daten wurde durch T-Test Analyse verglichen. Nicht normalverteilte metrische Daten wurden durch Mittelwertanalyse mittels ANOVA Analyse verglichen.

Der Einfluss nominal skalierten Variablen wurde mittels Chi-Quadrat Test, bei erwarteten Häufigkeiten  $< 5$  durch den exakten Test nach Fischer untersucht. Zudem wurde für das KITS - Überleben potentiell beeinflussende Risikofaktoren die Odds-Ratio mit Angabe des Konfidenzintervalls (95%) berechnet. Zur Korrektur von Fehlern infolge multiplen Testens wurde die Bonferroni Korrektur angewandt.

Unterschiede zwischen nach der Kaplan-Meier Methodik erstellten Überlebenskurven wurden mittels des Log Rank Testes statistisch analysiert.

Zum Vergleich von 2 Behandlungsgruppen wurden die Behandlungsfälle entsprechend dem Zeitpunkt der Aufnahme auf der Kinderintensivstation dem Zeitraum 1 (1998 – 2005) oder dem Zeitraum 2 (2006 – 2012) zugeordnet. Zur Darstellung des Outcome 6 Monate nach Aufnahme auf der KITS bzw. bis zum Ende des Follow-up wurde die Analyse auf Patienten bezogen, wobei bei mehreren Aufnahmen eines Patienten ausschließlich die letzte Aufnahme auf der KITS berücksichtigt wurde (siehe 4.4.6).

Die aufgrund der Fragestellung und zur Herstellung der Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Autoren interessierenden Risikofaktoren wurden entsprechend der von Greenland [121] beschriebenen DAG – Methodik (DAG = Directed Acyclic Graphs) und unter Nutzung eines frei im Internet verfügbaren Programms [122] graphisch dargestellt. Diese Methode dient der Visualisierung kausaler Zusammenhänge und der Identifizierung von Störfaktoren. Ziel war die Vermeidung einer Verfälschung der Ergebnisse der multivariaten Analyse durch Störfaktoren und auch unter dem Gesichtspunkt der geringen Fallzahl die Reduktion der Anzahl der in der multivariaten Analyse zu analysierenden Risikofaktoren. Die als mögliche kausale Risikofaktoren für das Versterben auf der KITS identifizierten Variablen wurden unter Nutzung von SPSS mittels logistischer Regression auf ihren Einfluss auf das Überleben der Intensivpflichtigkeit (KITS – Überleben) untersucht.

Das aus der logistischen Regression entstehende Modell wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Test auf Korrektheit der Vorhersage des Outcomeparameters Versterben auf der KITS überprüft. Hierzu wurden die berücksichtigten Behandlungsfälle in 10 Gruppen geteilt und die Differenzen zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten überprüft.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Funktion der KITS für pädiatrisch-onkologische Patienten

Der relative Anteil der Aufnahmen von Kindern mit onkologischer Grunderkrankung an den jährlichen Behandlungsfällen der KITS variierte im Untersuchungszeitraum zwischen minimal 3,1% (2003) und maximal 18,9% (2010). Zwischen 1998 und 2005 betrafen 283/ 4664 (6,1%) und zwischen 2006 und 2012 745/ 5093 (14,6%) aller Aufnahmen auf die KITS pädiatrisch-onkologische Patienten im Sinne der Einschlusskriterien ( $\leq 18$  Jahre bei Erstdiagnose, Abbildung 2).

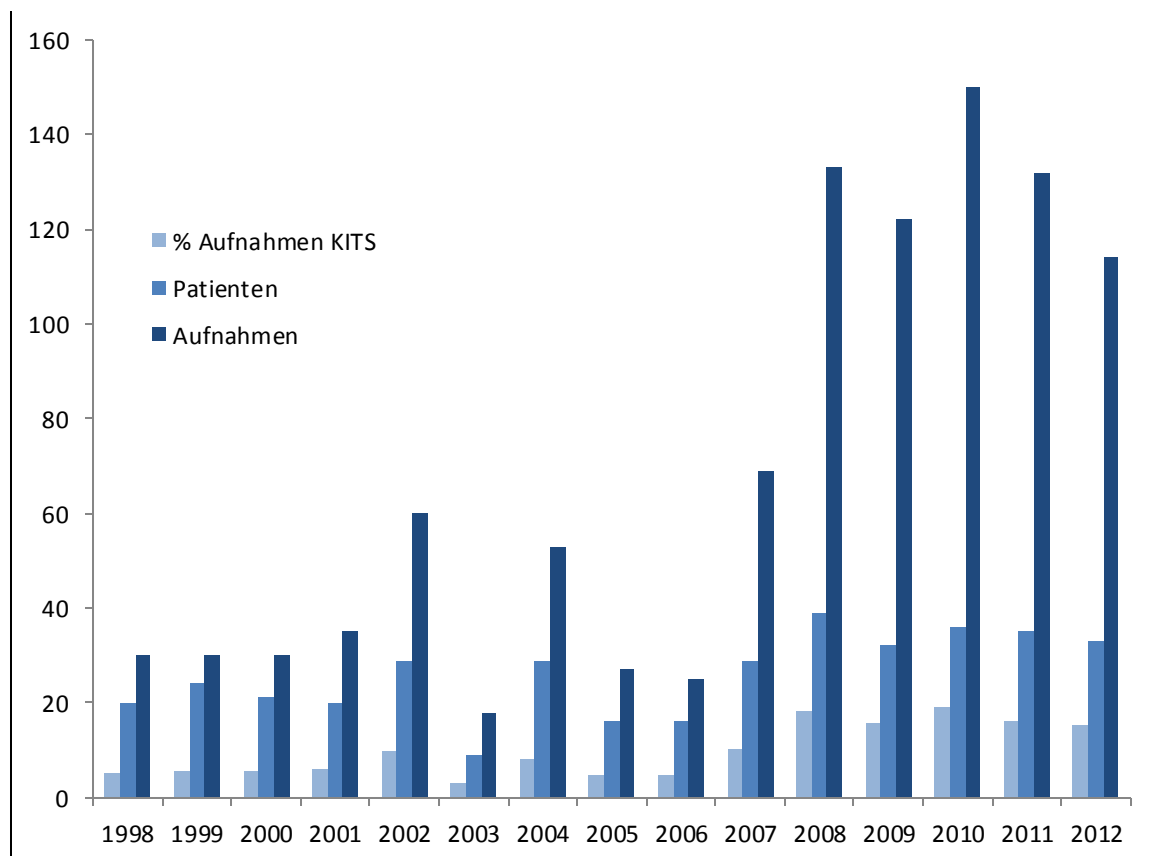
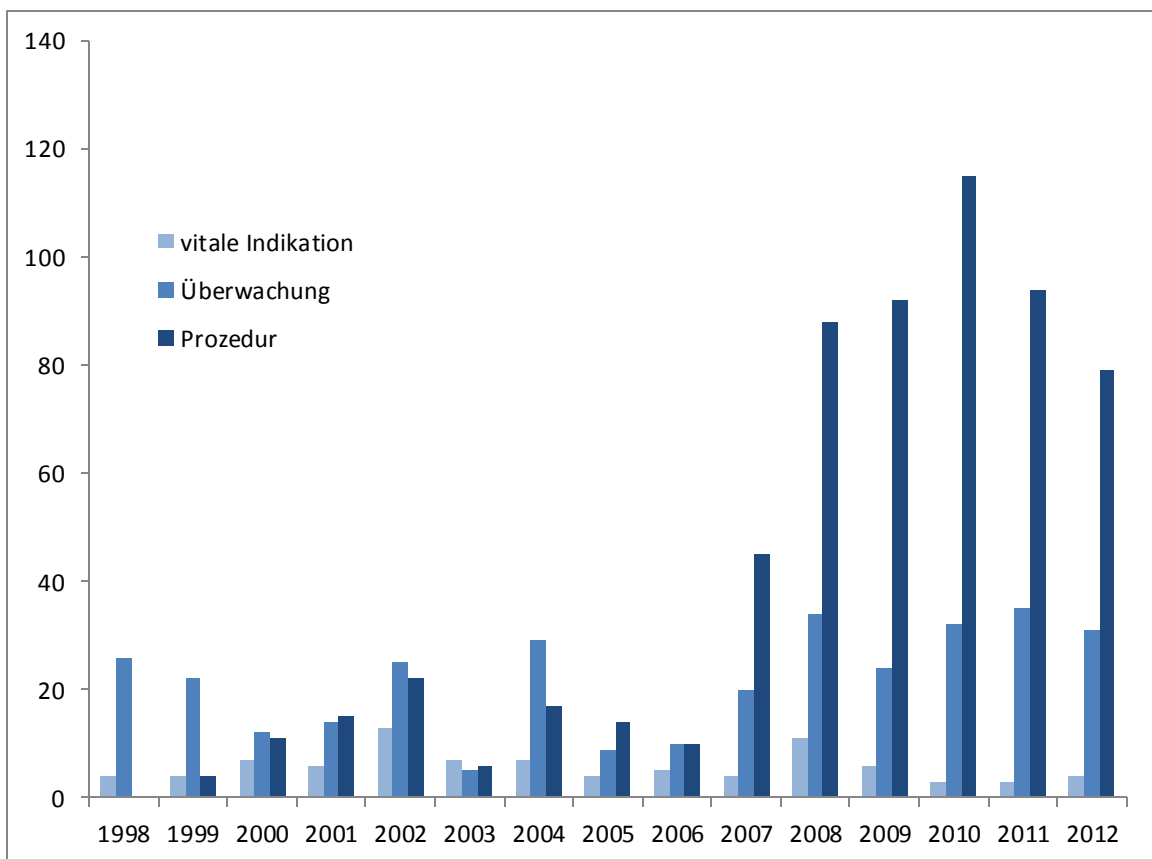


Abbildung 2: KITS Patienten mit onkologischer Grunderkrankung 1998 - 2012

Dargestellt ist die absolute Anzahl der auf der KITS betreuten Patienten mit onkologischer Grunderkrankung, die Anzahl entsprechender Aufnahmen sowie der prozentuale Anteil der Aufnahmen von Kindern mit onkologischer Grunderkrankung bezogen auf alle Aufnahmen der KITS (Y – Achse) im betreffenden Jahr (X – Achse).

Die zahlenmäßig wachsende Bedeutung pädiatrisch-onkologischer Patienten für die KITS war nicht auf eine Zunahme der im pädiatrisch-onkologischen Zentrum behandelten krebskranken Kinder, sondern vor allem auf den Anstieg der Aufnahme­frequenz von auf der KITS betreuten Patienten mit onkologischer Grunderkrankung zurückzuführen. Die Verschiebungen der Aufnahmeindikationen (Abbildung 3) waren Folge von Fortentwicklungen der Organisation innerhalb der Kinderklinik, insbesondere des Wegfalls von unter Verantwortung der pädiatrischen Onkologie durchgeführten Analgosedierungen und der Abschaffung des 2. Dienst­arztes an Wochentagen.



*Abbildung 3: Aufnahmeindikationen 1998 - 2012*

*Die Abbildung zeigt die Anzahl der Aufnahmen mit onkologischer Grunderkrankung für Monitoring, Prozeduren und bei vitaler Gefährdung (Y-Achse) im betreffenden Jahr (X-Achse).*

Die geänderte Aufnahmepraxis spiegelt sich im Anstieg der Folgeaufnahmen wider. Zwischen 1998 und 2005 wurden 154 und zwischen 2006 und 2012 596 Folgeaufnahmen onkologischer Patienten bei 129 bzw. 149 Erstaufnahmen gefunden ( $p < 0,001$ ). Das Verhältnis der Erstaufnahmen zu den Folgeaufnahmen stieg damit von 1 : 1,1 (1998 -

2005) auf 1 : 3,9 (2006 – 2012;  $p < 0,001$ ). Insgesamt wurden 107 (38,5%) Patienten einmal, 59 (21,2%) zweimal, 26 (9,4%) dreimal, 21 (7,6%) viermal, 14 (5,0%) fünfmal und 51 (18,3%) sechsmal oder häufiger aufgenommen. In geringerem Maße wuchs auch die Anzahl intensivmedizinisch betreuter pädiatrisch-onkologischer Patienten von durchschnittlich 23,6 (1998 – 2005) auf 33,7 (2006 – 2012).

*Tabelle 11: Aufnahmeindikation und Patientencharakteristik*

*Charakteristika der Behandlungsfälle in Abhängigkeit von der Aufnahmeindikation. Definition Aufnahmeindikation siehe Patienten und Methoden. Alle Zahlen beziehen sich auf Behandlungsfälle (= Aufnahmen). Die Altersangaben erfolgen in Jahren, die Verweildauer in Tagen, jeweils als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Alle anderen Kriterien werden als Anzahl angegeben.*

	Monitoring	Prozedur	vitale Indikation
Alter bei Erstdiagnose	7,2 $\pm$ 5,3	7,8 $\pm$ 5,5	9,2 $\pm$ 6,1
Alter bei Aufnahme	8,4 $\pm$ 5,7	9,5 $\pm$ 6,4	10,8 $\pm$ 7,2
Verweildauer KITS	2,3 $\pm$ 2,8	0,2 $\pm$ 0,7	12,1 $\pm$ 12,3
1998 - 2005/ 2006 - 2012	142/ 186	89/ 523	52/ 36
Z.n. allogener Stammzelltransplantation	40	133	21
Diagnose			
Systemische Erkrankung	127	506	60
Solider Tumor	72	95	15
Hirntumor	129	11	13

*KITS, Kinderintensivstation; Z.n., Zustand nach.*

Betrachtet man die zur Aufnahme führenden Indikationsgruppen zeigt sich, dass die Zunahme kinderintensivmedizinischer Behandlungsfälle von Patienten mit onkologischer Grunderkrankung nicht auf eine steigende Frequenz vital bedrohlicher Komplikationen, sondern auf die Zunahme der Aufnahmen für im KITS-Bereich durchgeführte Prozeduren

bzw. zum Monitoring zurückzuführen war. Die mittlere jährliche Anzahl von Aufnahmen vital bedrohter Patienten mit onkologischer Grunderkrankung blieb im Untersuchungszeitraum mit 6,5 (1998 – 2005) bzw. 5,1 (2006 – 2012) nahezu konstant (Abbildung 3). Die korrespondierenden Werte für Aufnahmen zur Durchführung von Prozeduren bzw. zum Monitoring betragen 11,1 und 74,9 (+ 575%) bzw. 17,8 und 26,4 (+ 48%).

612/ 1028 (59,5%) Aufnahmen erfolgten zur Durchführung von Eingriffen, 328/ 1028 (31,9%) zum Monitoring und 88/ 1028 (8,6%) aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen. Die Charakteristika der Behandlungsfälle in den verschiedenen Indikationsgruppen sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Aufnahmehäufigkeit in den verschiedenen Indikationsgruppen wurde von der onkologischen Diagnose und der daraus folgenden Behandlungsstrategie beeinflusst. Patienten mit Systemerkrankungen wurden überproportional häufig für die Durchführung von Prozeduren (z.B. Knochenmarkpunktionen) und aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen, Patienten mit Hirntumoren überproportional häufig zum Monitoring (z.B. für die postoperative Überwachung) aufgenommen.

## 5.2. Aufnahmen zum Monitoring

Von den 328 Aufnahmen zum Monitoring erfolgten 193 zur postoperativen Betreuung und 135 zur Überwachung aufgrund nicht vital bedrohlicher Therapie- oder Krankheits-assoziiertes Komplikationen.

*Tabelle 12: Postoperative Aufnahmen*

*Anzahl postoperativer Aufnahmen, Verweildauer und onkologische Grunddiagnose. Definition Diagnose siehe Patienten und Methoden. Alle Zahlen beziehen sich auf Behandlungsfälle (= Aufnahmen). Die Angabe der Verweildauer erfolgt in Tagen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.*

Diagnose	Anzahl (%)	Verweildauer
Systemische Erkrankung	33 (17,1)	1,3 $\pm$ 1,3
Solider Tumor	57 (29,5)	1,5 $\pm$ 1,3
Hirntumor	103 (53,4)	2,7 $\pm$ 3,2



Postoperative Aufnahmen betrafen in der Mehrzahl Patienten mit Hirntumoren, gefolgt von Patienten mit soliden Tumoren oder systemischen Erkrankungen (Tabelle 12). Nach Operationen von Patienten mit Tumoren des ZNS war die mittlere Verweildauer höher als nach Operationen von Patienten mit systemischer Erkrankung oder soliden Tumoren ( $2,7 \pm 3,2$  versus  $1,4 \pm 1,3$  Tage,  $p = 0,001$ ). Bei den zur postoperativen Betreuung aufgenommenen Patienten traten keine schweren Komplikationen oder Todesfälle auf.

135 Aufnahmen erfolgten zum Monitoring ohne vorangegangene Operation. Die Indikationen zur Aufnahme, die entsprechende Anzahl von Behandlungsfällen und die Verweildauer sind in Tabelle 13 aufgeführt. Patienten, die aufgrund neurologischer Probleme überwacht wurden, hatten im Vergleich zu aus anderen Indikationen überwachten, nicht postoperativen Patienten die längste Verweildauer ( $4,2 \pm 4,3$  versus  $2,2 \pm 2,6$  Tage,  $p = 0,002$ ).

*Tabelle 13: Monitoring ohne vorangehende Operation*

*Aufnahmen zum Monitoring ohne vorangegangene Operation. \*Berücksichtigt wurden nur Sedierungen, die außerhalb der Station durchgeführt wurden. Die Prozentwerte geben den relativen Anteil an allen Aufnahmen zum nicht postoperativen Monitoring (n = 135) an. Die Verweildauer wird als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.*

Aufnahmegrund	Anzahl (%)	Verweildauer
Medikamentengaben	42 (31,1)	$2,1 \pm 2,4$
Neurologische Komplikationen	26 (19,2)	$4,2 \pm 4,3$
Respiratorische Probleme	25 (18,5)	$1,7 \pm 2,5$
Kardiozirkulatorische Probleme	19 (14,1)	$3,1 \pm 2,5$
Überwachung nach Sedierung*	11 (8,1)	$1,8 \pm 3,5$
Medikamenten assoziiert	11 (8,1)	$2,6 \pm 2,3$
Elektrolytentgleisung	1 (0,7)	nd

*Nd, nicht durchgeführt.*

Indikationen zum nicht postoperativen Monitoring waren im Detail:

- Aufnahmen zur Verabreichung von Medikamenten
  - ATG (n = 19)
  - Rituximab (n = 17)
  - Alemtuzumab (n = 1)
  - Cyclophosphamid bei allergischer Reaktion in der Anamnese (n = 1)
  - Lyse bei Thrombose im Bereich des Broviackatheters (n = 1)
  - autologe Stammzelltransplantation (n = 1)
  - allogene Stammzelltransplantation (n = 2)
- neurologische Komplikationen
  - Bewusstseinsstörung/ Verdacht auf erhöhten Hirndruck (n = 15)
  - Krampfanfall (n = 11)
- respiratorische Komplikationen
  - Dyspnoe und Sauerstoffbedarf (n = 25)
- kardiozirkulatorische Komplikationen
  - arterielle Hypo- (n = 14) oder Hypertonie (n = 1)
  - Perikarderguss (n = 2)
  - Linksherzinsuffizienz (n = 2)
- Aufwachprobleme nach Sedierung für die Durchführung von Computertomographieuntersuchungen, Kernspintomographieuntersuchungen oder Bestrahlungstherapien (n=11)
- Medikamenten assoziierte Aufnahmen
  - nach allergischer Reaktion (n = 9)
  - bei Pankreatitis (n = 2)
- Elektrolytentgleisung (n = 1)

Die Indikation zur Aufnahme zur nicht postoperativen Überwachung wurde von der onkologischen Grunddiagnose beeinflusst (Tabelle 14). Neurologische Komplikationen traten vor allem bei Behandlungsfällen mit ZNS Tumoren auf. Wie bereits erwähnt, spiegeln die wechselnden Aufnahmeindikationen die geänderten Klinikstrukturen im Rahmen ökonomischer und gesetzgeberischer (z.B. des Arbeitszeitgesetzes) Zwänge wider. Infolge der Reduzierung des zur Verfügung stehenden ärztlichen Personals im Spät- und Nachtdienst war die Verabreichung bestimmter nebenwirkungsreicher Medikamente auf der onkologischen Normalstation nicht mehr möglich. Deshalb wurden

die Ressourcen der Kinderintensivstation zur Überwachung dieser Patienten genutzt. Demzufolge stieg die Anzahl von Aufnahmen zur nicht postoperativen Überwachung von 35 (1998 – 2005) auf 100 Aufnahmen (2006 – 2012) an. 42/ 42 (100%) aller Aufnahmen zur Gabe von Medikamenten erfolgten im Zeitraum 2006 – 2012. Da ATG und Rituximab als die am häufigsten zur Aufnahme führenden Medikamente bevorzugt bei systemischen Erkrankungen indiziert sind, bezog sich der Hauptteil der Aufnahmen für Medikamentengaben auf Patienten mit systemischen Erkrankungen (Tabelle 14).

Alle zum Monitoring aufgenommenen Patienten wurden lebend von der KITS rückverlegt. In Zusammenhang mit der Gabe von Rituximab nach entsprechender Prämedikation wurden keine intensivmedizinisch relevanten Probleme bei den 17 betroffenen Patienten gesehen. Im Gegensatz hierzu traten bei 15/ 19 (79%) ATG Behandlungsfällen ATG assoziierte Nebenwirkungen auf. Im Einzelnen handelte es sich um Fieber (> 38,5°C, n = 11), Hautausschläge (n = 6), respiratorische Probleme (n = 3), Schmerzen (n = 1), gastrointestinale Symptome (n = 2) und/ oder Blutdruckabfälle (n = 4). Fieber, Hautausschläge, Schmerzen, gastrointestinale oder respiratorische Symptome sprachen auf eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit und symptomatische Maßnahmen (Antipyretika, Analgetika, Glukokortikoide, Antihistaminika) an. Bei den Patienten mit

*Tabelle 14: Onkologische Grunddiagnosen nicht postoperatives Monitoring*

*Onkologischen Grunddiagnosen bei Aufnahme zum nicht postoperativen Monitoring. Die Zahlen geben die absolute Anzahl und in Klammern die Spalten-bezogenen prozentualen Anteile der als Aufnahmegrund angegebenen Komplikation bei gegebener onkologischer Grunderkrankung (Spalten) wieder. \*Sedierungen außerhalb der Intensivstation.*

Aufnahmegrund	Systemische Erkrankung	Solider Tumor	Hirntumor
Medikamentengabe	40 (42,5)	2 (13,3)	0
Neurologische Komplikationen	10 (10,6)	2 (13,3)	14 (53,8)
Respiratorische Komplikationen	18 (19,1)	0	7 (26,9)
Kardiozirkulatorische Komplikationen	13 (13,8)	6 (40,0)	0
Überwachung nach Sedierung*	3 (3,2)	4 (26,7)	4 (8,2)
Medikamenten assoziiert	9 (9,6)	1 (6,7)	1 (3,8)
Elektrolytentgleisung	1 (1,1)	0	0

arterieller Hypotonie war nach nicht zum nachhaltigen Blutdruckanstieg führender Volumengabe die passagere Verabreichung von Katecholaminen (Dopamin in drei, Dopamin und Dobutamin in einem Fall) notwendig. Bei dem letzten Fall handelte es sich um ein 15jähriges Mädchen mit Akuter Myeloischer Leukämie. Die Patientin zeigte eine ausgeprägte und nicht auf Volumen bzw. Unterbrechung der ATG Gabe ansprechende arterielle Hypotonie, so dass die Katecholamingabe für 2 Tage notwendig wurde. Zudem kam es zu einem deutlichen Anstieg des Kreatinins und der Transaminasen. Die Patientin konnte am 4. Behandlungstag mit stabilen Kreislaufparametern und rückläufigen Nieren- und Leberwerten auf die Transplantationsstation zurück verlegt werden.

16/ 19 (84%) aller Aufnahmen zur Überwachung aufgrund kardiozirkulatorischer Probleme erfolgten im Zeitraum 2006 – 2012. Dies ist Ausdruck einer wichtigen Änderung im prinzipiellen Management pädiatrisch–onkologischer Patienten an der Grenze zur Intensivtherapiepflichtigkeit. Diese Patienten werden seit 2006 frühzeitiger auf der KITS aufgenommen. Ziel ist es mit geeigneten Strategien Kreislaufprobleme zu therapieren, bevor diese zur manifesten Kreislaufinsuffizienz mit konsekutiver Beeinträchtigung weiterer Organsysteme führen können. Im Einzelnen wurden die Patienten wegen arterieller Hypotonie bzw. Hypertonie, Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz und Perikardergüssen betreut. 3 Patienten hatten bei Übernahme normale Kreislaufparameter, 11 erhielten Volumen. Katecholamine waren in keinem Fall notwendig. 2 Patienten mit sich verschlechternder Herzinsuffizienz und 2 Patienten mit Perikarderguß wurden durch Umstellung und Intensivierung der kinder-kardiologischen Therapie behandelt. Ein Patient mit arterieller Hypertonie sprach auf eine Umstellung der Schmerztherapie an.

Im Gegensatz zu Aufnahmen für Medikamentengaben oder wegen kardiozirkulatorischer Probleme waren die Behandlungsfälle aufgrund respiratorischer Probleme, Medikamentennebenwirkungen, neurologischen Komplikationen oder zur Überwachung nach (außerhalb der Intensivstation durchgeführten) Sedierungen auf beide Zeiträume gleich verteilt.

### **5.3. Aufnahmen für diagnostische und therapeutischen Prozeduren**

612 (59,5%) der 1028 Aufnahmen kinderonkologischer Patienten erfolgten für die Durchführung von invasiven diagnostischen und/ oder therapeutischen Maßnahmen. 506 (82,7%) dieser Aufnahmen betrafen Patienten mit systemischen Erkrankungen, 95

(15,5%) Patienten mit soliden Tumoren und 11 (1,8%) Patienten mit Hirntumoren. Die Funktionen der pädiatrischen Intensivmedizin für diese Patienten sind:

- Die personelle und fachliche Absicherung der Analgosedierung und der periinterventionellen Überwachung kideronkologischer Prozeduren (KMP/ Knochenstanze und/ oder LP) bzw. von Prozeduren anderer pädiatrischer und nicht-pädiatrischer Subdisziplinen bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung (siehe Tabelle 15).
- Die Ausführung bestimmter Eingriffe (z.B. ZVK Anlage, Pleurapunktion). Hierbei wurden sowohl die Prozedur, als auch die hierfür notwendige Analgosedierung vom pflegerischen und ärztlichen Personal der KITS durchgeführt.
- Die Unterstützung bei der Durchführung von Apheresen zur Stammzellgewinnung. Diese wurden ohne Analgosedierung vom Personal der Kinderonkologie oder in Kooperation mit dem Institut für Transfusionsmedizin unter Intensivüberwachungsbedingungen vorgenommen.

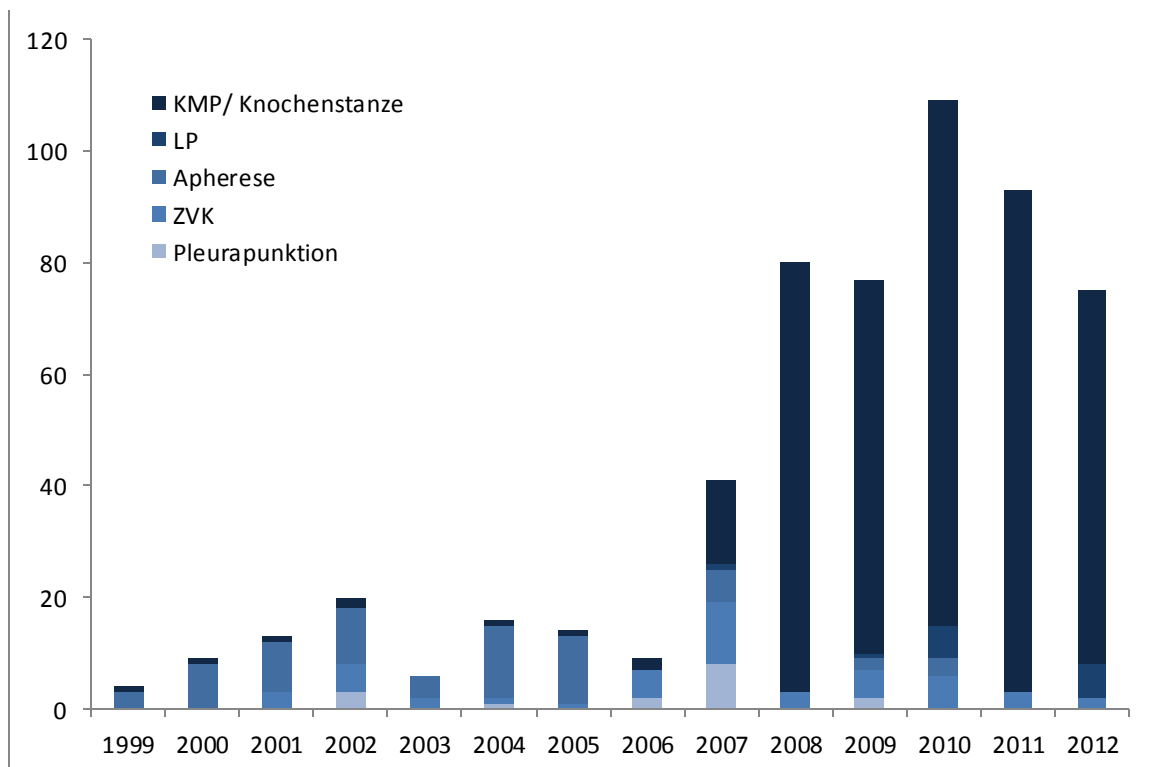


Abbildung 4: Prozeduren 1998 - 2012

Prozeduren bei pädiatrisch-onkologischen Patienten auf der KITS zwischen 1998 und 2012. Im Jahr 1998 erfolgten keine Aufnahmen für Prozeduren. Gezeigt werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Daten für die 5 häufigsten Prozeduren.

Im Untersuchungszeitraum hat sich das Spektrum der durchgeführten Prozeduren gewandelt. 59/ 70 (84%) aller Apheresen fanden zwischen 1998 und 2005 statt, während 411/ 418 (98%) der Knochenmarkpunktionen/ Stanzen (als Einzeleingriffe) zwischen 2006 und 2012 durchgeführt wurden (Abbildung 4).

*Tabelle 15: Prozeduren als Aufnahmeindikation*

*Prozeduren als Aufnahmeindikation bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. Prozeduren, die als Aufnahmeindikation im Untersuchungszeitraum jeweils weniger als fünfmal benannt waren, wurden unter „Andere“ subsummiert. \*\*Andere: Aszitespunktion (n = 1), Dialyse (n = 1), Hautbiopsie (n = 1), Hautbiopsie plus KMP/ Knochenstanze plus ZVK (n= 1), Hautbiopsie plus KMP/ Knochenstanze (n = 1), Kardioversion (n = 1), Gastroskopie/ Koloskopie (n = 2), LP plus ZVK (n = 1), Ventrikelpunktion (n = 1), zahnärztliche Untersuchung (n = 1), Hautbiopsie plus ZVK (n = 1).*

Prozedur	n (%)
KMP/ Knochenstanze	418 (68,3)
Apherese	70 (11,4)
ZVK Anlage	47 (7,7)
KMP/ Knochenstanze* plus LP	21 (3,4)
Pleurapunktion	16 (2,6)
LP	14 (2,3)
Andere**	12 (2,0)
KMP/ Knochenstanze* plus ZVK	8 (1,3)
Perikardpunktion	6 (1,0)

*KMP, Knochenmarkpunktion; ZVK, zentralvenöser Katheter; LP, Lumbalpunktion*

Bei 32 Behandlungsfällen wurden während einer Analgosedierung mehrere Interventionen vorgenommen (Knochenmarkpunktion und/ oder Knochenstanze sowie Koloskopie und/ oder Gastroskopie wurden jeweils als eine Prozedur gewertet) (Tabelle 15). Unter Berücksichtigung der Mehrfachprozeduren (Tabelle 15) waren die häufigsten Prozeduren Knochenmarkpunktionen/ Stanzen (n = 449), Apheresen (n = 70), Lumbalpunktionen (n = 36) und/ oder die Anlage zentralvenöser Katheter (n = 58).

552 (90,2%) der für die Durchführung von Prozeduren aufgenommenen Patienten wurden am Übernahmetag, 44 (7,2%) am darauf folgenden Tag und 16 (2,6%) nach 2 oder mehr Tagen von der KITS rückverlegt. Gründe für eine 2 Tage überschreitende Verweildauer nach Aufnahme zur Durchführung von Prozeduren waren mehrmalige Apheresen (n = 7), Dialyse (n = 1), Perikardpunktion (n = 2), Ventrikelpunktion (n = 1), Pleurapunktion (n = 1) sowie organisatorische Gründe (Bettenkapazität Kinderonkologie, n = 4).

Bei den für die Durchführung von Prozeduren aufgenommenen Patienten traten während des Aufenthaltes auf der Kinderintensivstation keine Todesfälle bzw. Analgosedierung oder Prozedur assoziierten schweren Komplikationen auf. Insbesondere wurden keine Fälle von notwendiger Reanimation, Beatmungspflichtigkeit oder Katecholaminbedarf beobachtet. Des Weiteren wurden im Zusammenhang mit der Durchführung von Prozeduren keine Fälle nosokomialer Infektionen berichtet.

#### **5.4. Aufnahmen aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen**

Aus intensivmedizinischer Sicht stehen die aus vitaler Indikation aufgenommenen Patienten im Fokus des Interesses, da bei diesen die Frage des Überlebens der Intensivtherapiepflichtigkeit im Mittelpunkt steht.

Bei 88 der 1028 (8,6%) Behandlungsfälle erfolgte die Aufnahme aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen. 12 Patienten wurden zweimalig und 2 Patienten dreimalig aufgrund einer vital bedrohlichen Komplikation behandelt, so dass insgesamt 72 von 278 (25,9%) analysierten Patienten betroffen waren. Die konkreten Indikationen zur Aufnahme auf die KITS aufgrund einer vital gefährdenden Komplikation sind in Tabelle 16 dargestellt.

*Tabelle 16: Aufnahmeindikationen bei vital bedrohlichen Komplikationen*

*Aufnahmeindikationen auf die KITS für Patienten mit pädiatrisch-onkologischer Grunderkrankung und vitaler Bedrohung. Pro Aufnahme war nur eine Aufnahmeindikation für die KITS zugelassen.*

Indikation zur Aufnahme auf die KITS	Anzahl (%)
Infektion	41 (47)
Hämatologische Komplikation	14 (16)
Respiratorische Komplikation	11 (12)
Multiorganversagen	8 (9)
Neurologische Komplikation	7 (8)
Kreislaufinsuffizienz	3 (3)
Niereninsuffizienz	3 (3)
Ileus	1 (1)

Die mittlere Follow-up Zeit betrug für alle lebend (n = 39) von der KITS entlassene Patienten (bei mehreren Aufnahmen aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen wurde nur das von der letztmaligen Aufnahme berechnete Follow-up berücksichtigt)  $59,5 \pm 47,6$  Monate (Median 56,5 Monate; Streubereich 0,6 – 174,9 Monate).

Die mittlere Verweildauer auf der KITS betrug für alle Behandlungsfälle (88 Aufnahmen)  $12,3 \pm 12,2$  Tage (Median 8 Tage; Streubereich 0 – 51 Tage), für die lebend entlassenen Behandlungsfälle  $12,2 \pm 11,8$  Tage (Median 9; Streubereich 2 – 51) und für die auf der KITS verstorbenen Patienten  $12,5 \pm 13,1$  Tage (Median 7 Tage; Streubereich 0 – 48).

33/ 72 (45,8%) der aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen auf die KITS verlegten Patienten verstarben auf der Intensivstation. 2/ 72 (2,8%) Patienten verstarben nach Beendigung der intensivmedizinischen Therapie, aber innerhalb von 6 Monaten nach letzter Aufnahme auf die Intensivstation und 5/ 72 (6,9%) Patienten im weiteren Verlauf. Damit waren insgesamt 40/ 72 (55,6%) der Patienten verstorben. Die 7 während der Follow-up Periode, aber nach Entlassung von der Intensivstation verstorbenen Patienten verstarben am Fortschreiten der onkologischen Grunderkrankung. Die nach der Kaplan



Meier Methode berechnete Wahrscheinlichkeit des Überlebens der Intensivtherapiepflichtigkeit betrug  $0,623 \pm 0,052$  (berechnet für Behandlungsfälle), des Überlebens 6 Monate nach letzter Aufnahme auf die KITS  $0,511 \pm 0,059$  und des Überlebens am Ende des Follow-up  $0,433 \pm 0,060$  (die beiden letzten Angaben beziehen sich auf Patienten; Abbildung 5).

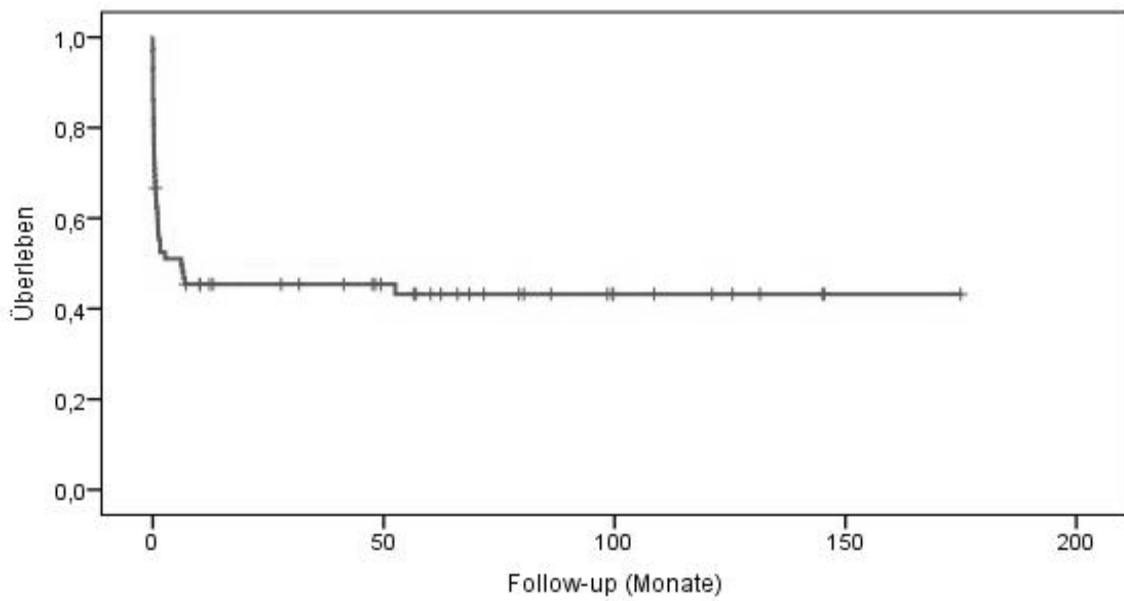


Abbildung 5: Überleben gesamtes Follow-up

Dargestellt ist die Kaplan Meier Analyse des Überlebens im gesamten Follow up der zwischen 1998 und 2012 aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen auf die KITS aufgenommenen pädiatrisch-onkologischen Patienten. Wurde ein Patient mehrmals aus vitaler Indikation aufgenommen, wurde jeweils nur die letzte Aufnahme berücksichtigt, d.h. jeder Patient wurde nur einmal in die Analyse einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens bis zum Ende der Follow-up Periode betrug  $0,433 \pm 0,060$ .

#### 5.4.1. Patienten mit frühen Komplikationen

28/ 88 (32%, 27 Patienten) der Aufnahmen aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen erfolgten innerhalb von 28 Tagen nach Diagnose der onkologischen Grunderkrankung. Diese Patienten unterschieden sich hinsichtlich des klinischen Verlaufs und des Überlebens auf der KITS zum Teil signifikant von denen, die mehr als 28 Tage nach der Diagnose aufgenommen wurden.

- Aufnahmen von Patienten mit frühen Komplikationen erfolgten signifikant seltener aufgrund von Infektionen als Aufnahmen von Patienten mit späten Komplikationen (29% vs. 55%,  $p < 0,05$ ). Die Aufnahmegründe waren Hyperleukozytose ( $n = 6$ ), Tumor-Lyse-Syndrom ( $n = 3$ ), respiratorische Insuffizienz ( $n = 4$ ), schwere Anämie mit Kreislaufdekompensation ( $n = 2$ ), Sinusvenenthrombose ( $n = 3$ ), Schlaganfall ( $n = 2$ ) sowie Sepsis ( $n = 5$ ), Pneumonie ( $n = 2$ ) oder Meningitis ( $n = 1$ ). Die zugrundeliegenden onkologischen Diagnosen waren Leukämie ( $n = 19$ ), Lymphom ( $n = 5$ ), solider Tumor ( $n = 2$ ), Hirntumor ( $n = 1$ ) und Langerhanszellhistiozytose ( $n = 1$ ). Bei 19 Patienten wurde die onkologische Diagnose erst am Tag der Aufnahme auf der KITS bzw. im Verlauf nach der Aufnahme auf der KITS gestellt.
- Die mittlere Verweildauer auf der KITS ( $8,6 \pm 9,6$  Tage) und der mittlere PRISM Score ( $4,6 \pm 6,4$ ) bei Aufnahme  $\leq 28$  Tage nach Erstdiagnose waren gegenüber der mittleren Verweildauer auf der KITS ( $14,1 \pm 13,0$  Tage) und dem mittleren PRISM Score ( $10,6 \pm 8,0$ ) bei Aufnahme  $> 28$  Tage nach Erstdiagnose signifikant verkürzt bzw. niedriger ( $p = 0,049$  für Verweildauer auf der KITS,  $p = 0,001$  für PRISM Score).
- Der Mittelwert der Anzahl der Organversagen war bei früher Aufnahme ( $1,2 \pm 1,3$ ) signifikant geringer als bei später Aufnahme ( $3,2 \pm 1,5$ ,  $p < 0,001$ ). 21/ 28 (75%) der im engen zeitlichen Zusammenhang zur Diagnose aufgenommenen Patienten hatten maximal 1 Organversagen, während 40/ 60 (67%) der später aufgenommenen Behandlungsfälle  $\geq 2$  Organversagen aufwiesen.
- Bei Aufnahme in den ersten 28 Tagen nach Erstdiagnose verstarben signifikant weniger Behandlungsfälle während des betreffenden Aufenthaltes auf der KITS (1/ 28 = 3,6%) als bei Aufnahme  $> 28$  Tage nach Erstdiagnose (32/ 60 (53%) Fälle;  $p < 0,001$ ). Der Todesfall bei Aufnahme  $\leq 28$  Tage nach Erstdiagnose betraf einen 12-jährigen Jungen, der wegen eines Tumor Lyse Syndroms bei ALCL („atypical large cell lymphoma“) aufgenommen wurde und im Rahmen einer massiven Blutung im Schock verstarb.

Keine Unterschiede bestanden hinsichtlich des Alters der Patienten mit frühen bzw. späten Komplikationen ( $8,6 \pm 6,6$  Jahre versus  $9,5 \pm 5,9$  Jahre,  $p = 0,505$ ).

#### **5.4.2. Patienten mit initialer Hyperleukozytose**

Patienten mit Hyperleukozytose bei Diagnose der onkologischen Grunderkrankung müssen nur selten intensivmedizinisch versorgt bzw. überwacht werden. Zwingen Therapie oder Komplikationen der Hyperleukozytose zur Aufnahme auf der Kinder-

intensivstation, stellt die Behandlung betroffener Patienten aufgrund der Einzigartigkeit des Krankheitsbildes eine besondere Herausforderung für das Behandlungsteam dar.

Zwischen 1998 und 2012 wurden 100 Kinder mit neu diagnostizierter akuter Leukämie (82 Akute Lymphoblastische Leukämie, 18 Akute Myeloische Leukämie) in der Kinderonkologie des UK Halle behandelt. Bei 4 Kindern mit Akuter Myeloischer Leukämie (Alter 2 Monate – 14,9 Jahre, Median 3,1 Jahre) und 10 mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie (Alter 2 Monate – 15,4 Jahre, Median 8,2 Jahre) lag eine Hyperleukozytose vor. Von diesen 14 Patienten wurden zwei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und zwei mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie mittels Austauschtransfusion und je ein Patient mittels Leukapherese behandelt. Die verbleibenden 8 Patienten mit Hyperleukozytose mussten nicht auf die Kinderintensivstation aufgenommen werden, da die medikamentöse Therapie (Kortikoide und Chemotherapeutika) unter entsprechender supportiver Therapie und Überwachung im kideronkologischen Bereich ohne Zeichen eines Leukostase Syndroms bzw. eines Tumor-Lyse Syndroms zu einer ausreichenden Reduktion der Leukozytenzahlen führte.

Die mittleren initialen Leukozytenzahlen  $\pm$  Standardabweichung der Kinder mit Hyperleukozytose, die keine Zytoreduktion benötigten, betragen  $168,3 \pm 53,7$  GPT/ l (Median 144,2, Streubereich 115,0 – 243,6 GPT/ l), die der Patienten mit Zytoreduktion  $503,6 \pm 243,6$  GPT/ l (Median 423,1, Streubereich 290-861 GPT/ l;  $p = 0,002$ ). Bei den Patienten ohne Hyperleukozytose betrug die mittlere Zellzahl  $15,4 \pm 17,0$  GPT/ l (Median 7,6, Streubereich 0,3 – 75,6 GPT/ l).

Die Dauer der Leukapheresen betrug zwischen 1 und 4,5 Stunden. Pro Apherese wurde das 1fache (Patient 1) bzw. das 2,3fache (Patient 2) des Körperblutvolumens prozessiert. Die Dauer der Austauschtransfusionen betrug zwischen 4 und 24 Stunden. Die Austauschtransfusion führte zu einem schnelleren initialen Abfall der Leukozytenzahlen (Abbildung 6).

Die Charakteristika der Patienten mit mechanischer Zytoreduktion einschließlich der Hyperleukozytose assoziierten Komplikationen sind in Tabelle 17 aufgeführt. Unter mechanischer Zytoreduktion traten keine Prozedur assoziierten Komplikationen auf (Tabelle 17). Alle mittels Leukapherese oder Austauschtransfusion behandelten Patienten wurden lebend und in stabilem Zustand von der KITS verlegt. Weitere Einzelheiten können einer entsprechenden Publikation entnommen werden [123].

Tabelle 17: Patienten mit mechanischer Zytoreduktion

Übersicht über die wegen Hyperleukozytose mit mechanischer Zytoreduktion behandelten Patienten. Die Leukozytenzahlen geben die initialen Werte wieder, die Komplikationen beziehen sich auf den gesamten KITS Verlauf zur Zytoreduktion.

Nr.	Alter	Geschlecht	Gewicht (kg)	Diagnose	Zytoreduktion	Leukozyten (GPT/l)	Komplikationen
1	15 J	m	53	AML, FAB M4	LA	302	Retinablutung Gerinnungsstörung
2	15 J	m	57	T-ALL	LA	527	Tachydyspnoe
3	2 Mo	m	5,4	B-ALL	AT	861	Tachydyspnoe Sauerstoffbedarf
4	2 Mo	w	5,6	AML, FAB M5	AT	290	Gerinnungsstörung Niereninsuffizienz Sauerstoffbedarf
5	4 Mo	m	6,0	B-ALL	AT	723	Gerinnungsstörung
6	4 J	w	16,5	AML, FAB M4	AT	318	Niereninsuffizienz Gerinnungsstörung

AML, Akute Myeloische Leukämie; ALL, Akute Lymphoblastische Leukämie; FAB, French American British; LA, Leukapherese; AT, Austauschtransfusion; m, männlich; w, weiblich.

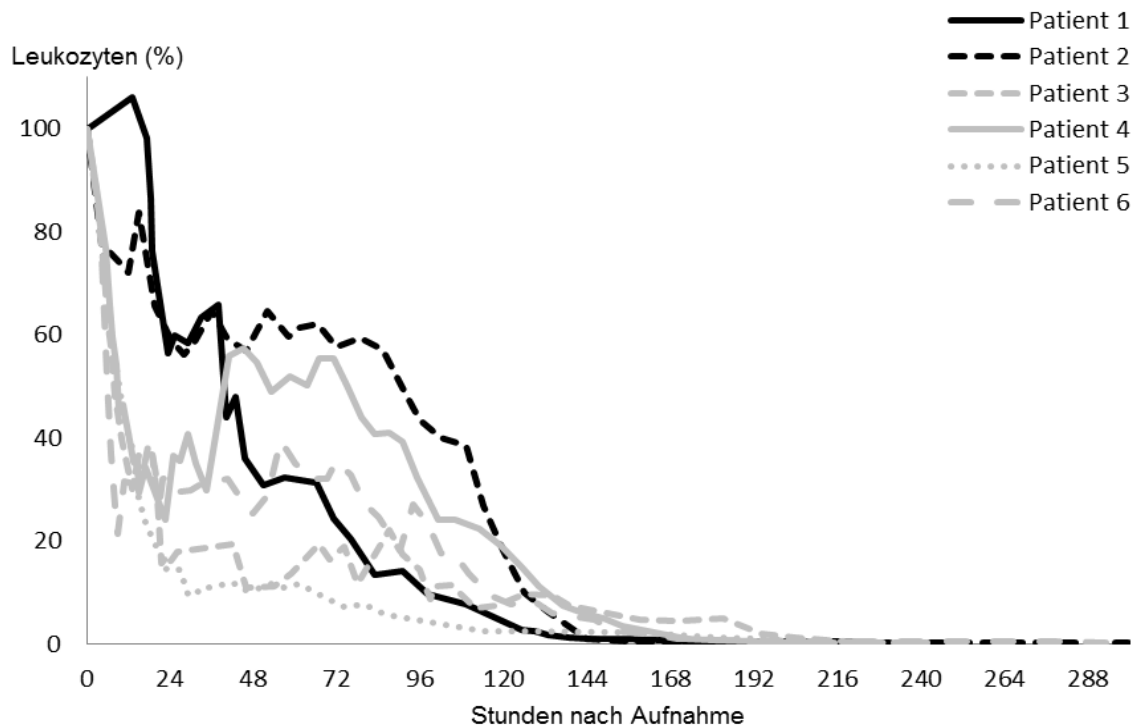


Abbildung 6: Leukozytenzahl bei mechanischer Zytoreduktion

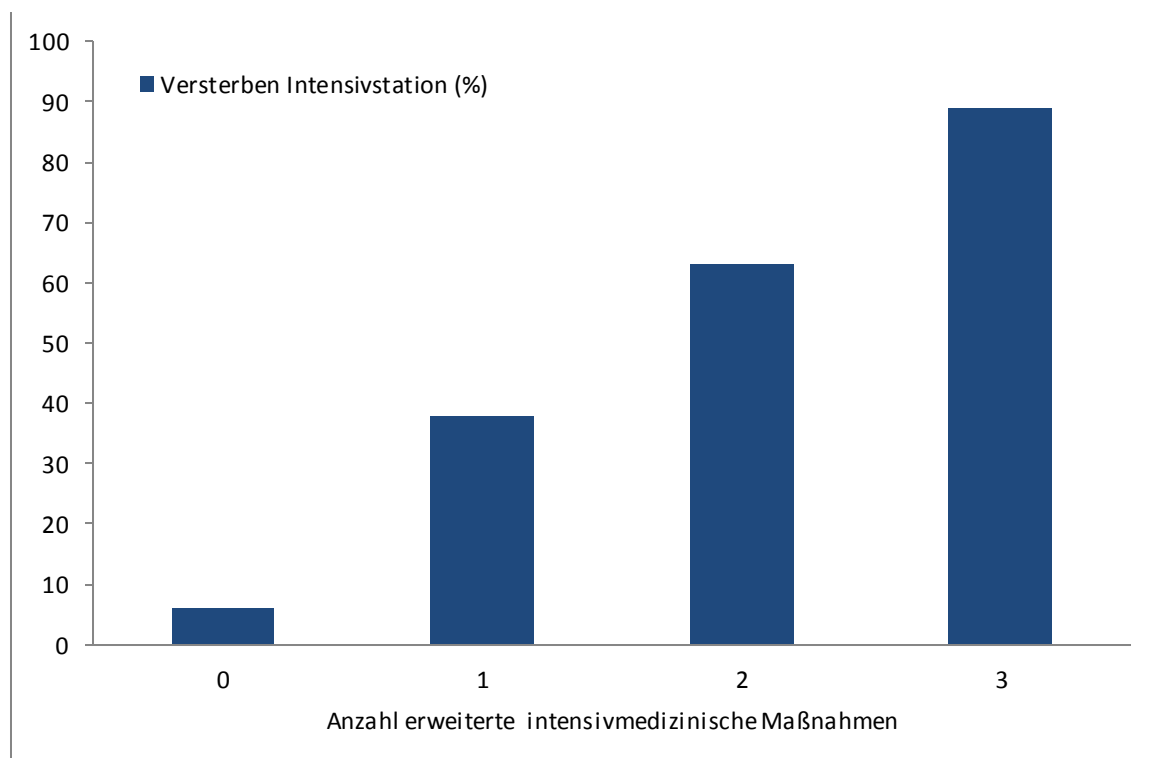
Verlauf der Leukozytenzahl bei mechanischer Zytoreduktion. Der Ausgangswert bei Aufnahme der Patienten wurde mit 100% definiert. Die X-Achse beschreibt die Verweildauer auf der KITS, der Zeitpunkt der KITS Aufnahme ist bei 0 Stunden festgelegt. Die Patienten 1 und 2 wurden mittels Leukapherese (schwarz), die Patienten 3 bis 6 mittels Austauschtransfusion (grau) behandelt. Aufgrund der im Verlauf greifenden zytostatischen Therapie entwickelten die Kinder eine Leukopenie.

### 5.4.3. Prognostische Faktoren bei vital bedrohten onkologischen Patienten

#### Erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen

Von den 88 Behandlungsfällen wurden 43 (49%) bei Kreislaufinsuffizienz mit Katecholaminen behandelt, 48 (55%) erhielten bei respiratorischer Insuffizienz mechanische Atemunterstützung und 12 (14%) wurden bei Niereninsuffizienz dialysiert. Bei den Dialysen handelte es sich ausschließlich um kontinuierliche venovenöse Hämodialysen (CVVHD). Von 14 Behandlungsfällen, bei denen eine nichtinvasive mechanische Atemunterstützung angewendet wurde, mussten 9 im Verlauf intubiert und invasiv beatmet werden. 39 Patienten wurden ohne vorangehenden Versuch der nichtinvasiven Atemunterstützung invasiv beatmet.

10/ 12 (83%) der dialysierten, 27/ 43 (63%) der katecholaminpflichtigen und 28/ 48 (58%) der Behandlungsfälle mit mechanischer Atemunterstützung verstarben während des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Die 5 Patienten mit nichtinvasiver Atemunterstützung ohne nachfolgende invasive Beatmung überlebten, während 5/ 9 der nach nichtinvasiver mechanischer Atemunterstützung intubierten und beatmeten Patienten auf der KITS verstarben. 9/ 10 der dialysierten und verstorbenen Patienten waren Patienten nach allogener Stammzelltransplantation.



*Abbildung 7: Erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen und Mortalität*

*Anzahl erweiterter intensivmedizinischer Maßnahmen und Versterben auf der Intensivstation. Auf der X-Achse ist die Anzahl der erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen (Katecholamine, Dialyse, invasive Beatmung) dargestellt. Fälle mit lediglich nichtinvasiver Atemunterstützung wurden bei Beatmung nicht berücksichtigt. Die Y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der auf der KITS verstorbenen Fälle mit onkologischer Grunderkrankung an den Aufnahmen mit der gegebenen Anzahl erweiterter intensivmedizinischer Maßnahmen.*

6/ 16 (38%) derjenigen Fälle, die eine einzelne erweiterte intensivmedizinische Maßnahme benötigten, verstarben. Bei Notwendigkeit des Einsatzes von zwei bzw. drei erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen verstarben 17/ 27 (63%) bzw. 8/ 9 (89%) (Abbildung 7). Die Sterblichkeit auf der KITS betrug bei Behandlungsfällen die ein bis drei

erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen benötigten 31/ 52 (60%) und bei Behandlungsfällen ohne Bedarf an erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen 2/ 36 (6%,  $p < 0,001$ ).

## Organversagen

Bei 9 von 88 Aufnahmen aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen bestand kein Organversagen im Sinne der Wilkinson Kriterien, bei 22 waren ein, bei 13 zwei, bei 14 drei und bei 30 mehr als drei Organe betroffen.

*Tabelle 18: Organversagen und Mortalität*

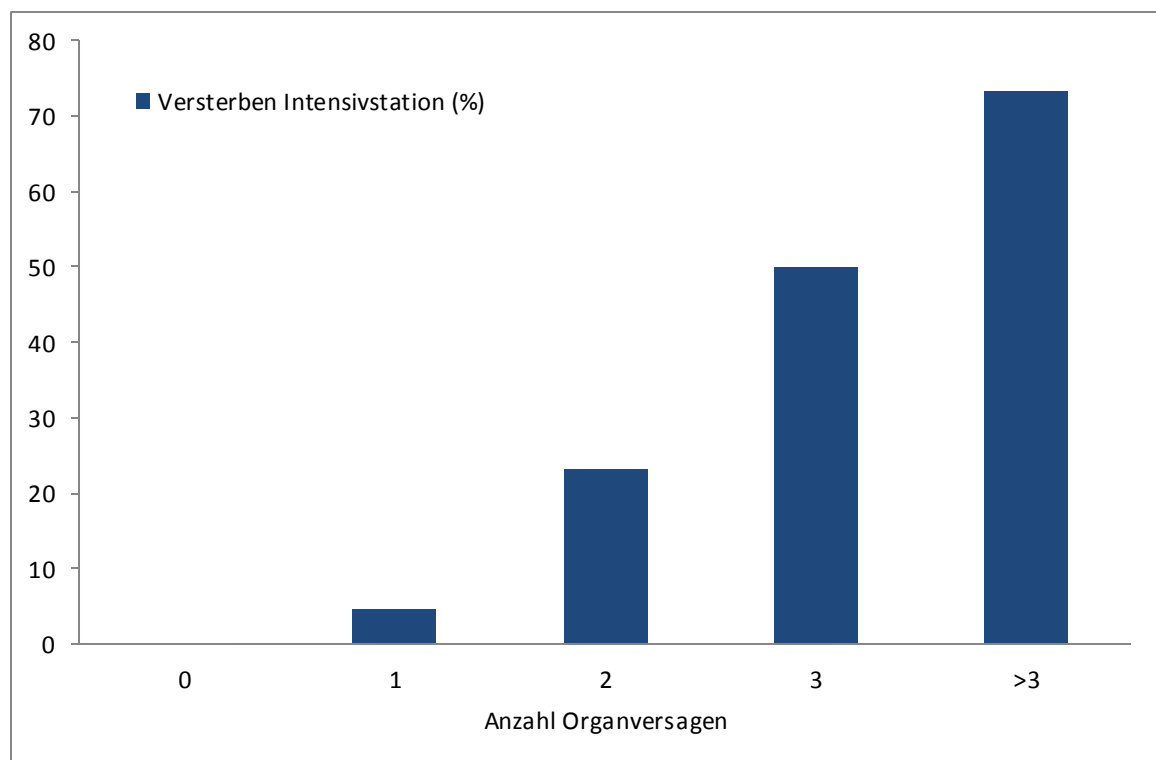
*Die Tabelle zeigt das Risiko für das Versterben auf der Intensivstation bei Vorliegen von Organversagen (nach Wilkinson) in der univariaten Analyse. Die 2. Spalte zeigt die Anzahl der vom jeweiligen Risikofaktor betroffenen Behandlungsfälle, in der 3. Spalte ist mit Angabe des prozentualen Anteils dargestellt, wieviel vom Risikofaktor betroffene Behandlungsfälle auf der KITS verstarben. Die statistische Analyse (Spalte 4) bezieht sich auf die univariate Analyse des Überlebens der Intensivtherapiepflichtigkeit von Patienten mit und ohne Vorliegen des jeweiligen Risikofaktors. In der letzten Zeile wird die mittlere Anzahl der Organversagen bei auf der KITS verstorbenen Patienten gezeigt. Der Mittelwert der Anzahl der Organversagen betrug bei Behandlungsfällen, die lebend von der KITS verlegt werden konnten  $1,8 \pm 1,5$ .*

Risikofaktor	Anzahl	Versterben KITS (%)	p
Lungenversagen	47	30 (64)	< 0,001
Kreislaufversagen	44	28 (64)	< 0,001
Nierenversagen	28	19 (68)	< 0,001
Hämatologisches Versagen	54	18 (33)	ns
Neurologisches Versagen	16	10 (63)	0,022
Hepatisches Versagen	28	17 (61)	0,002
Gastrointestinales Versagen	10	6 (60)	ns
Organversagen > 2 Organsysteme	44	29 (66)	< 0,001
Anzahl Organversagen, Mittelwert $\pm$ SD		$3,9 \pm 1,1$	< 0,001

*Ns, nicht signifikant; SD, Standardabweichung; KITS, Kinderintensivstation.*

Kreislaufversagen wurde bei 44 (50%), Lungenversagen bei 47 (53%), Nierenversagen bei 28 (32%), Leberversagen bei 28 (32%), neurologisches Versagen bei 16 (18%), hämatologisches Versagen bei 54 (61%) und gastrointestinales Versagen bei 10 (11%) der Fälle diagnostiziert. Hämatologisches Versagen und gastrointestinales Versagen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit auf der KITS, während Lungen-, Kreislauf-, Nieren-, neurologisches und hepatisches Versagen in der univariaten Analyse mit einer signifikant höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation assoziiert waren (Tabelle 18).

70% der Patienten mit ARDS und 72% der Patienten mit ALI mussten mechanisch beatmet werden. Die Mortalität war bei Patienten mit ARDS nicht höher, als bei denen mit ALI (70% vs. 57%,  $p > 0,05$ ).



**Abbildung 8: Organversagen und Mortalität**

*Die Abbildung zeigt die Mortalität in Abhängigkeit von der Anzahl der Organversagen. Auf der X-Achse ist die Anzahl der Organversagen (entsprechend den Wilkison Kriterien) dargestellt. Die Y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der auf der KITS verstorbenen Behandlungsfälle mit onkologischer Grunderkrankung an den Aufnahmen mit der gegebenen Anzahl der Organversagen.*

Nach Bonferroni Korrektur blieben die genannten Risikofaktoren mit Ausnahme des



neurologischen Versagens signifikant. Das Versagen von mehr als 2 Organen war ebenfalls mit einem signifikant schlechteren Überleben auf der KITS assoziiert (29/ 44 = 66% vs. 4/ 44 = 9%,  $p < 0,001$ ). Die mittlere Anzahl der Organversagen betrug für alle Behandlungsfälle  $2,6 \pm 1,7$ , bei Tod auf der KITS  $3,9 \pm 1,1$  und bei lebend Verlegten  $1,8 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ). Der Einfluss des Organversagens auf die Sterblichkeit ist in Tabelle 18 dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens sank mit zunehmender Anzahl von Organversagen und betrug bei 4 oder mehr Organversagen weniger als 25% (Abbildung 8).

## **Infektionen**

41/ 88 (47%) Aufnahmen auf der KITS erfolgten unter dem Verdacht bzw. der Diagnose einer schweren Infektion (Tabelle 16). Dabei handelte es sich in 26/ 88 (30%) Fällen um eine Sepsis, bei 10 Fällen (11%) war der Aufnahmegrund eine Pneumonie und bei 5 (6%) eine Meningitis bzw. Enzephalitis.

Während der intensivmedizinischen Betreuung wurde bei weiteren 25/ 88 (28%) Behandlungsfällen eine klinische und/ oder mikrobiologisch gesicherte Sepsis diagnostiziert, so dass bei insgesamt 51/ 88 (58%) Fällen eine Sepsis bei Aufnahme auf der KITS oder im Verlauf der Intensivtherapie diagnostiziert wurde. Das Auftreten einer Sepsis war nicht mit einer signifikanten Erhöhung der Sterblichkeit auf der KITS verbunden (23/ 51 mit Sepsis versus 10/ 37 ohne Sepsis, 45% vs. 27%,  $p = 0,084$ ). Ein Keimnachweis in physiologisch sterilen Materialien gelang in 36/ 51 (71%) der Fälle mit Sepsis. Insgesamt wurden bei diesen 36 Behandlungsfällen in 30 Proben Bakterien, in 20 Pilze und in 4 Proben Viren nachgewiesen. Positive Blutkulturen betrafen Fälle mit Nachweis von *Aerococcus urinae* ( $n = 1$ ), *Bacillus brevis/ cereus* ( $n = 3$ ), *Echerichia coli* ( $n = 2$ ), *Enterokokkus faecalis/ faecium* ( $n = 1$ ), *Aspergillus* ( $n = 4$ ), *Candida* ( $n = 3$ ), KNS ( $n = 5$ ), *Streptococcus sanguis* ( $n = 1$ ), *Pseudomonas aeruginosa\** ( $n = 4$ ), *Staphylokokkus aureus* ( $n = 1$ ) und *Mykoplasma pneumoniae* ( $n = 1$ ).

Eine Infektion mit multiresistenten Keimen wurde in einem Behandlungsfall nachgewiesen. Es handelte sich um ein 14 jähriges Mädchen mit Rezidiv einer Akuten Lymphoblastischen Leukämie, bei der sich während der Chemotherapie bedingten Neutropenie ein septischer Schock mit Kreislauf- und Lungenversagen entwickelte. An der ZVK Spitze wurde *Acinetobacter baumannii* (4MRGN) und in der Blutkultur *Candida tropicalis* nachgewiesen. Die Patientin wurde über 11 Tage beatmet und entsprechend den Resistogrammen u.a. mit liposomalen Amphotericin B und Tigecyclin behandelt.

Hierunter kam es zur Stabilisierung des Zustandes. Die Patientin konnte in der Folgezeit von der KITS rückverlegt werden und blieb bis zum Ende der Follow-up Periode in Remission.

Die Kombination von Sepsis, Beatmung und katecholaminpflichtigen Kreislaufversagen wurde bei 29/ 88 (33%) der Behandlungsfälle gefunden. Die Sterblichkeit auf der KITS in dieser Gruppe betrug 20/ 29 (69%) und war gegenüber der Sterblichkeit auf der Intensivstation in der Gruppe ohne Vorliegen dieser Risikofaktorenkombination (13/ 59,

*Tabelle 19: Sepsis assoziierte Faktoren*

*Die Tabelle gibt ausgewählte Risikofaktoren für das Auftreten einer Sepsis bei wegen vital bedrohlicher Komplikationen auf der KITS behandelten Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Grunddiagnose wieder. Jede Aufnahme wurde als separater Fall behandelt. Die Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil an den 51 Fällen mit, bzw. den 37 Fällen ohne Sepsis wieder. Die Erkrankungsdauer wurde als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.*

	Sepsis	keine Sepsis	p
Anzahl	51	37	nd
Geschlecht (weiblich)	26 (51)	13 (35)	0,140
Alter bei Aufnahme > 6 Jahre	40 (78)	15 (41)	<0,001
Aufnahmezeitraum 1998-2005	32 (63)	20 (54)	0,413
Aufnahme > 28 Tage nach Erstdiagnose	42 (82)	18 (49)	0,001
Erkrankungsdauer, Tage	765 $\pm$ 1245	309 $\pm$ 579	0,042
Z.n. allogener Stammzelltransplantation	17 (33)	4 (11)	0,014
Diagnose			
Systemische Erkrankung	35 (69)	25 (68)	ns
Solider Tumor	9 (18)	6 (16)	
Hirntumor	7 (14)	6 (16)	

*Nd, nicht durchgeführt; ns, nicht signifikant.*

22%) signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ).

Faktoren, die das Risiko einer Sepsis erhöhten, waren vorangegangene allogene Stammzelltransplantation, Alter  $> 6$  Jahre bei Aufnahme auf die Intensivstation, längere mittlere Dauer seit Diagnose der onkologischen Grunderkrankung und Aufnahme  $> 28$  Tage nach Erstdiagnose. Demgegenüber waren Geschlecht, Aufnahmezeitraum und Art der Grunderkrankung keine Risikofaktoren (Tabelle 19). Nach Bonferroni Korrektur blieben Alter bei Aufnahme  $> 6$  Jahre und Aufnahme  $> 28$  Tage nach Diagnose der Grunderkrankung signifikante Risikofaktoren.

### **Allogene Stammzelltransplantation**

21/ 88 (24%) Aufnahmen (6 weiblich, 15 männlich) von 19 Patienten (6 weiblich, 13

*Tabelle 20: Allogene Stammzelltransplantation und Outcome*

*Angaben zum Follow-up in Abhängigkeit des Vorliegens einer allogenen Stammzelltransplantation in der Anamnese. Alle Überlebensangaben beziehen sich auf Patienten. Die Wahrscheinlichkeiten des Überlebens wurden mittels des Log Rank Testes statistisch verglichen. Bei mehrmals auf der KITS aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen aufgenommenen Patienten wurde jeweils ausschließlich die letzte Behandlungsperiode berücksichtigt. Die Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil an den 19 Patienten mit, bzw. den 53 Patienten ohne vorangegangene allogene Stammzelltransplantation wieder. Das KITS Überleben bezogen auf 21 Behandlungsfälle mit und 67 Behandlungsfälle ohne vorangegangene allogene Stammzelltransplantation betrug 6 (29%) und 49 (73%,  $p < 0,001$ ) Behandlungsfälle.*

	Allogene Stammzelltransplantation	Keine allogene Stammzelltransplantation	p - Wert
Anzahl Patienten	19	53	n.d.
Überleben auf der KITS	4 (21)	35 (66)	0,001
6-Monats-Überleben	4 (21)	33 (62)	0,002
Überleben gesamtes Follow-up (%)	3 (14)	29 (55)	0,003
Wahrscheinlichkeit 6-Monats Überleben	0,211 $\pm$ 0,094	0,621 $\pm$ 0,067	0,006
Wahrscheinlichkeit Follow-up Überleben	0,158 $\pm$ 0,084	0,535 $\pm$ 0,071	0,004

männlich) waren nach vorangegangener allogener Stammzelltransplantation notwendig.

Die Aufnahmen erfolgten im Mittel  $9,2 \pm 12,7$  Monate nach der Transplantation. 15/ 19 (79%) Patienten verstarben auf der KITS. Während des gesamten Follow-up verstarben 16/ 19 (84%) Patienten. 2 Patienten wurden zweimalig nach allogener Stammzelltransplantation auf die Kinderintensivstation aufgenommen, beide verstarben. Die Prognose von Behandlungsfällen ohne allogene Stammzelltransplantation in der Anamnese war hinsichtlich des Überlebens der Intensivtherapiepflichtigkeit, des 6-Monatsüberlebens und des Überlebens im weiteren Verlauf besser als bei Behandlungsfällen nach Transplantation (Tabelle 20, Abbildung 9).

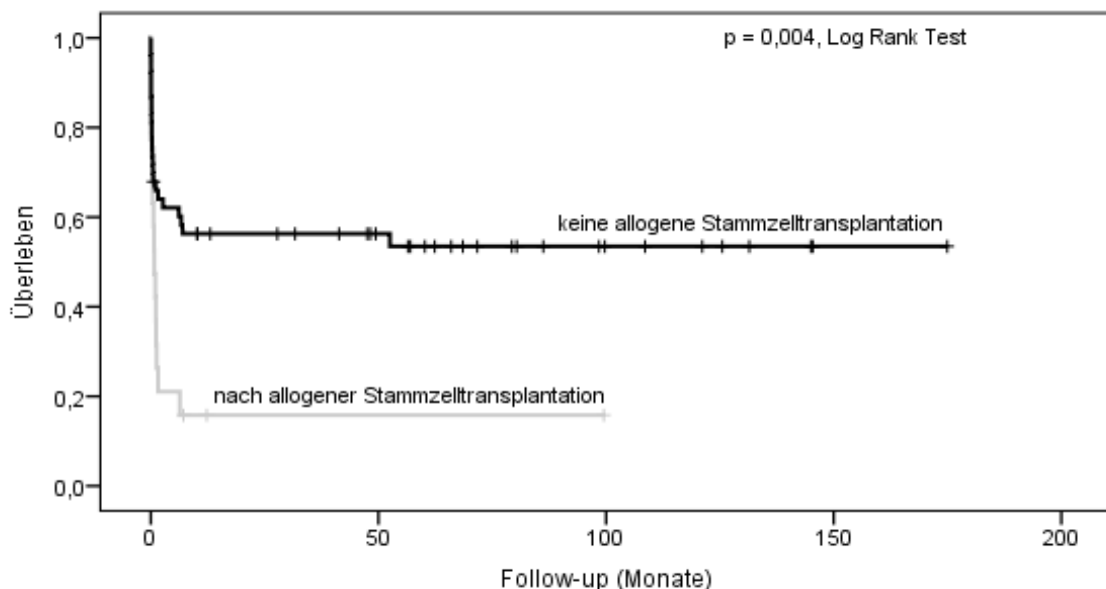


Abbildung 9: Outcome und allogene Stammzelltransplantation

In der Kaplan Meier Kurve wird das Überleben der wegen vitaler Bedrohung auf der KITS behandelten Patienten mit (graue Kurve) und ohne (schwarze Kurve) allogene Stammzelltransplantation in der Anamnese dargestellt. Wurde der Patient mehrmals aus vitaler Indikation aufgenommen, bezieht sich die Analyse auf die letzte Behandlung. Jeder Patient wurde damit nur einmal in die Analyse einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach 6 Monaten und am Ende der Follow-up Periode war bei Patienten ohne Transplantation signifikant höher als bei Patienten nach Transplantation ( $0,621 \pm 0,067$  und  $0,535 \pm 0,071$  versus  $0,211 \pm 0,094$  und  $0,158 \pm 0,084$ ,  $p = 0,006$  und  $0,004$ ).

Die höhere Mortalität auf der KITS von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation war mit einem erhöhten Risikoprofil korreliert:

- Der Anteil von Behandlungsfällen mit Organversagen (Lungen-, Kreislauf-, Nieren-, Leber- und/ oder gastrointestinalem Versagen) war nach Transplantation mit Ausnahme des neurologischen und hämatologischen Versagens gegenüber nicht transplantierten Behandlungsfällen höher (Tabelle 21). Dies galt auch für den Anteil von Behandlungsfällen mit mehr als 2 Organversagen ( $18/21 = 86\%$  vs.  $26/67 = 39\%$ ,  $p < 0,001$ ) und für den Mittelwert der Anzahl der Organversagen ( $4,0 \pm 1,3$  vs.  $2,1 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ , Tabelle 21).
- Nach allogener Stammzelltransplantation war der Anteil der Behandlungsfälle mit einem PRISM Score  $\geq 10$  erhöht (Tabelle 21). Der Mittelwert des PRISM Scores war nach allogener Stammzelltransplantation höher als ohne vorangegangene allogene Stammzelltransplantation. Die Differenz ( $11,5 \pm 7,5$  vs.  $7,8 \pm 7,9$ ) erreichte keine statistische Signifikanz (Tabelle 21).
- Der Bedarf an erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen (Beatmung, Dialyse, Katecholamingabe) war nach allogener Stammzelltransplantation höher als ohne vorangegangene Stammzelltransplantation ( $17/21 = 81\%$  vs.  $35/67 = 52\%$ ,  $p = 0,020$ , Tabelle 21).
- Bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wurden signifikant mehr Sepsisfälle diagnostiziert ( $17/21 = 81\%$  vs.  $34/67 = 51\%$ , Tabelle 21).
- Die Kombination von Sepsis, Beatmung und katecholaminpflichtigen Kreislaufversagen trat bei  $11/21$  (52%) Behandlungsfällen nach im Vergleich zu  $18/67$  (27%) Behandlungsfällen ohne allogene Stammzelltransplantation in der Anamnese auf ( $p = 0,030$ ).

Tabelle 21: Risikofaktoren und allogene Stammzelltransplantation

Die Tabelle stellt die Verteilung potentieller Risikofaktoren (Organversagen, PRISM Score, Sepsis, erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen) bei 88 Behandlungsfällen davon 21 (19 Patienten) mit und 67 (53 Patienten) ohne vorangegangene allogene Stammzelltransplantation dar. Anzahl Organversagen und PRISM Score sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil an den 21 Behandlungsfällen nach, bzw. den 67 Behandlungsfällen ohne vorangegangene allogene Stammzelltransplantation wieder.

	Allogene SZT	Keine allogene SZT	p
Aufnahmen	21	67	nd
Lungenversagen	16 (76)	31 (46)	0,016
Kreislaufversagen	17 (81)	27 (40)	0,001
Nierenversagen	15 (71)	13 (19)	< 0,001
Hämatologisches Versagen	15 (71)	39 (58)	ns
Neurologisches Versagen	2 (10)	14 (21)	ns
Hepatisches Versagen	13 (62)	15 (22)	0,001
Gastrointestinales Versagen	5 (24)	5 (8)	0,039
Anzahl Organversagen	4,0 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 1,6	< 0,001
Organversagen > 2 Organe	18 (86)	26 (39)	< 0,001
PRISM Score	11,5 $\pm$ 7,5	7,8 $\pm$ 7,9	ns
PRISM Score >10	12 (57)	19 (28)	0,016
Sepsis	17 (81)	34 (51)	0,014
Katecholaminbedarf	17 (81)	26 (39)	0,001
Beatmung	12 (57)	31 (46)	ns
Dialyse	10 (48)	2 (3)	< 0,001

SZT, Stammzelltransplantation; nd, nicht durchgeführt; ns, nicht signifikant.

## **Behandlungsperioden 1998 – 2005 vs. 2006 bis 2012**

Im Zeitraum 1 (ZR1 - Januar 1998 bis Dezember 2005 - 8 Jahre) wurden 52, im Zeitraum 2 (ZR2 - Januar 2006 bis Dezember 2012 - 7 Jahre) 36 Fälle mit onkologischer Grunderkrankung und vital bedrohlicher Komplikation auf die KITS aufgenommen. Die Charakteristika dieser Behandlungsfälle bzw. Patienten sind in Tabelle 22 dargestellt (Tabelle 22). Die letztmalig im ZR1 bzw. im ZR2 behandelten Patienten unterschieden sich bezüglich des Geschlechts und der onkologischen Grunddiagnose (Tabelle 22). Mit Ausnahme der Niereninsuffizienz gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Organversagens sowie des Bedarfs an erweiterten (Katecholamingabe, Beatmung, Dialyse) intensivmedizinischen Maßnahmen (Tabelle 22). Infektionen wurden im ZR2 seltener als Aufnahmegrund auf die Intensivstation angegeben, als im ZR1 (11/ 36 vs. 30/ 52, 31% vs. 58%,  $p = 0,012$ ). Die mittlere Follow-up Zeit für alle Aufnahmen, unabhängig davon, ob ein Patient mehrmals aufgenommen wurde, betrug im ZR1  $38,1 \pm 54,8$  Monate und im ZR2  $24,9 \pm 27,9$  Monate ( $p = 0,186$ ). Die mittlere Follow-up Zeit unter Berücksichtigung mehrfacher Aufnahmen für die dann zu betrachtenden 72 Patienten (entscheidend war die letzte Aufnahme) betrug im ZR1 (43 Patienten)  $36,7 \pm 53,1$  Monate und im ZR2 (29 Patienten)  $26,0 \pm 29,5$  Monate ( $p = 0,331$ ). Die mittlere Follow-up Zeit für 39 Patienten, die lebend von der KITS entlassen werden konnten, betrug im ZR1 (19 KITS Überlebende)  $82,6 \pm 52,9$  (Median 98,5, Schwankungsbreite 3 – 175) Monate und im ZR2 (20 KITS Überlebende)  $37,5 \pm 28,9$  (Median 36,5, Schwankungsbreite 1 – 86) Monate ( $p = 0,002$ ).

Im Vergleich der Überlebensraten zeigten sich sowohl hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des KITS Überlebens, des Überlebens 6 Monate nach Aufnahme auf der KITS und für die gesamte Follow-up Zeit höhere Überlebensraten im ZR 2 verglichen mit ZR 1 (Tabelle 24, Abbildung 10). Von im ZR1 aufgenommenen Patienten mit Sepsis, Lungenversagen und katecholaminpflichtigen Kreislaufversagen verstarben 15/ 18 (83%) während im ZR2 5/ 11 (45%) der Behandlungsfälle mit entsprechendem Risikoprofil auf der Intensivstation verstarben ( $p = 0,032$ ).

Tabelle 22: Aufnahmen und Patienten 1998–2005 und 2006–2012

Die Tabelle charakterisiert die in den beiden untersuchten Behandlungszeiträumen intensivmedizinisch behandelten 88 pädiatrisch-onkologische Behandlungsfälle von 72 Patienten mit vital bedrohlichen Komplikationen. Die Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil des Kriteriums an den Behandlungsfällen bzw. den Patienten der jeweiligen Behandlungsperiode (Spalte) wieder. Alter und Zeit seit Erstdiagnose werden als Mittelwert Standardabweichung dargestellt.

Zeitraum	Aufnahmen			Patienten		
	1998-2005	2006-2012	p	1998-2005	2006-2012	p
Anzahl	52	36	nd	43	29	nd
Geschlecht (w/ m)	28/ 24	11/ 25	0,031	24/ 19	9/ 20	0,038
Alter bei Aufnahme, Jahre	11,9 (± 6,5)	9,1 (± 7,8)	ns	12,2 (± 6,4)	9,6 (± 7,7)	ns
Zeit Erstdiagnose - Aufnahme, Monate	18,7 (± 30,6)	18,1 (± 39,9)	ns	19,3 (± 31,8)	18,9 (± 40,7)	ns
Allogene Stammzelltransplantation	12 (23)	9 (25)	ns	11 (26)	8 (28)	ns
Diagnose						
Systemische Erkrankung	29 (56)	31 (86)	0.011	24 (56)	24 (83)	ns
Solider Tumor	12 (23)	3 (8)		11 (26)	3 (10)	
Hirntumor	11 (21)	2 (6)		8 (19)	2 (7)	

Nd, nicht durchgeführt; ns, nicht signifikant.



Tabelle 23: Risikofaktoren 1998–2005 und 2006–2012

Die Tabelle stellt Risikofaktoren (Organversagen, PRISM Score, Sepsis und Bedarf an erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen) für 88 Behandlungsfälle im Vergleich der Aufnahmeperioden 1998 - 2005 und 2006 – 2012 dar. Mit Ausnahme des mittleren PRISM Score und der mittleren Anzahl Organversagen (jeweils Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) wird die Anzahl angegeben. Die Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil an den Behandlungsfällen des jeweiligen Zeitabschnittes wieder.

	1998 - 2005	2006 - 2012	p
Behandlungsfälle	52	36	nd
Lungenversagen	28 (54)	19 (53)	ns
Kreislaufversagen	28 (54)	16 (44)	ns
Nierenversagen	21 (40)	7 (19)	0,038
Hämatologisches Versagen	31 (57)	23 (64)	ns
Neurologisches Versagen	10 (19)	6 (17)	ns
Hepatisches Versagen	19 (36)	9 (25)	ns
Darmversagen	7 (13)	3 (8)	ns
Anzahl Organversagen	2,7 $\pm$ 1,5	2,3 $\pm$ 1,8	ns
Organversagen > 2 Organsysteme	28 (67)	16 (44)	ns
PRISM Score	8,9 $\pm$ 7,4	8,3 $\pm$ 8,8	ns
PRISM $\geq$ 10	20 (38)	11 (31)	ns
Sepsis	32 (61)	18 (50)	ns
Katecholaminbedarf	28 (54)	15 (42)	ns
Beatmung	26 (50)	17 (47)	ns
Dialyse	9 (17)	3 (8)	ns

Nd, nicht durchgeführt; ns, nicht signifikant.

Tabelle 24: Outcome 1998–2005 und 2006–2012

Die Tabelle zeigt das Überleben der zwischen 1998 – 2005 bzw. 2006 – 2012 wegen vital bedrohlicher Komplikationen intensivmedizinisch behandelten Patienten mit onkologischer Grunderkrankung. Die in der Tabelle gezeigten Werte beziehen sich auf 72 Patienten. Bezogen auf 88 Aufnahmen überlebten 28/ 52 (54%) der 1998 – 2005 und 27/ 36 (75%) der 2006 – 2012 aufgenommenen Fälle ( $p = 0,044$ ) die Zeit der Intensivpflichtigkeit (Überleben KITS). Die Wahrscheinlichkeiten des Überlebens wurden mittels des Log Rank Testes statistisch verglichen.

	1998 - 2005	2006 - 2012	p - Wert
Anzahl Patienten	43	29	nd
Überleben auf der KITS	19 (44%)	20 (69%)	0,038
6-Monats-Überleben	18 (42%)	19 (66%)	0,049
Überleben gesamtes Follow-up	14 (33%)	18 (62%)	0,013
Wahrscheinlichkeit 6-Monats ÜL	$0,419 \pm 0,075$	$0,650 \pm 0,089$	ns
Wahrscheinlichkeit Follow-up ÜL	$0,324 \pm 0,072$	$0,614 \pm 0,091$	0,027

ÜL, Überleben; nd, nicht durchgeführt; ns, nicht signifikant.

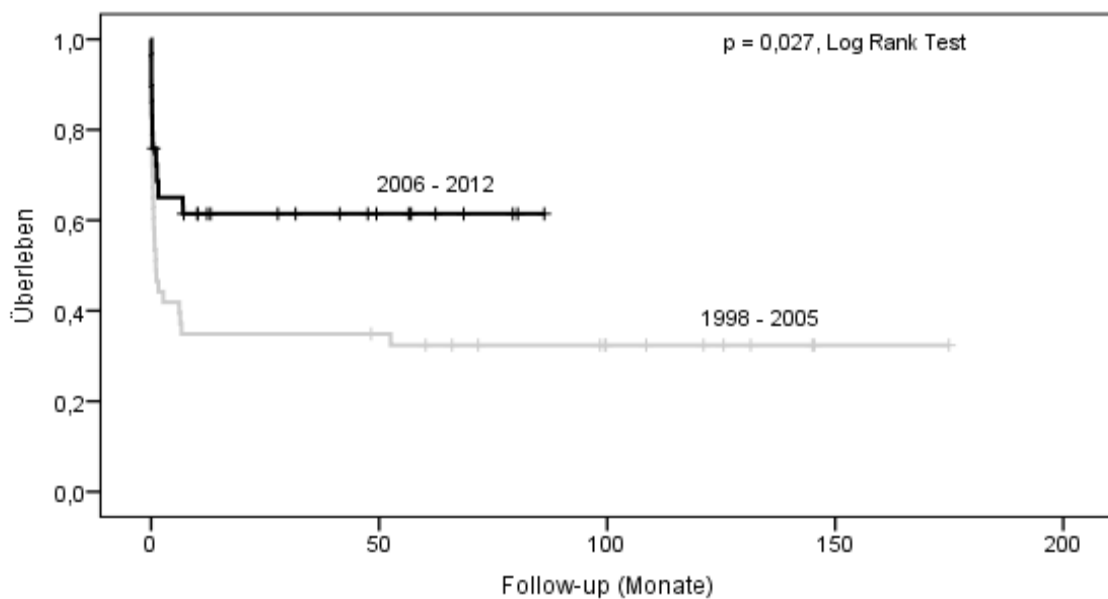


Abbildung 10: Überleben 1998–2005 und 2006–2012

Überleben der Patienten, die wegen vital bedrohlicher Komplikation letztmalig 1998 - 2005 (graue Kurve) bzw. 2006 - 2012 (schwarze Kurve) aufgenommen wurden. Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens war im späteren Zeitraum höher als bei letzter Aufnahme im früheren Zeitraum ( $0,614 \pm 0,091$  versus  $0,324 \pm 0,072$ ,  $p = 0,027$ ).

Bei Betrachtung nur der Patienten, die während der Intensivbehandlung verstarben, hat sich die Zeitdauer zwischen Aufnahme und Eintritt des Todes nicht verlängert (Abbildung 11).

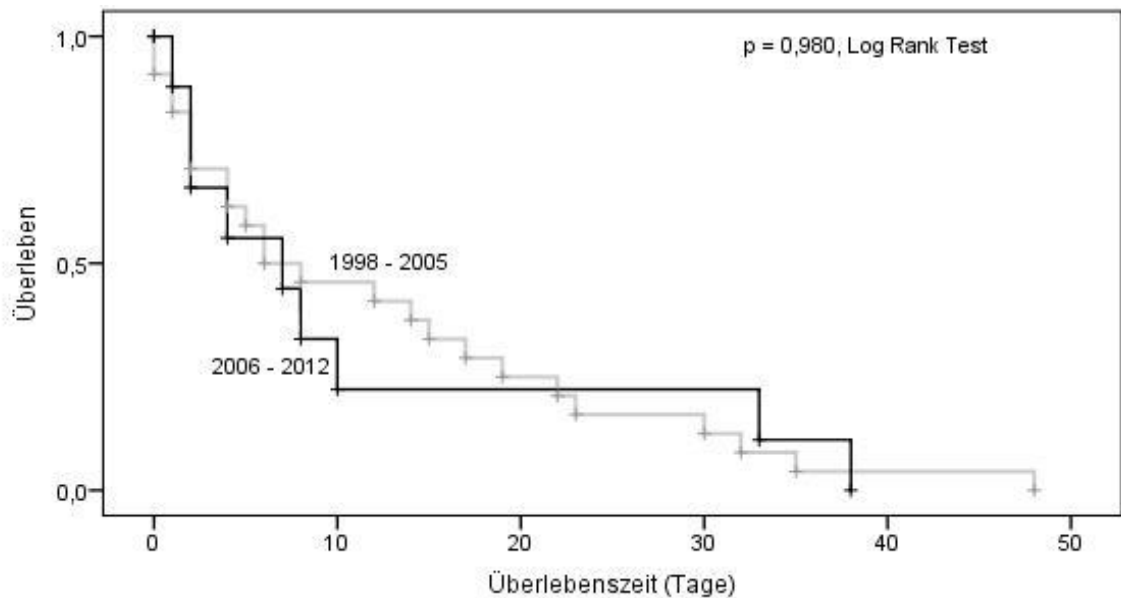


Abbildung 11: Überlebenszeit auf der KITS verstorbener Patienten.

Überlebenszeit der Patienten, die wegen vital bedrohlicher Komplikationen letztmalig 1998 - 2005 bzw. 2006 - 2012 aufgenommen wurden und verstarben. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede betreffs der Überlebenszeit von im Zeitraum 1998 – 2005 (graue Kurve) oder im Zeitraum 2006-2012 (schwarze Kurve) aufgenommenen Behandlungsfällen ( $p = 0,980$ ).

Aufgrund der hohen Mortalität intensivtherapiepflichtiger Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (siehe Seite 51) wurde das Überleben für kritisch kranke Kinder mit onkologischer Grunderkrankung ohne Berücksichtigung der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation betrachtet. Es zeigte sich eine signifikant bessere Überlebensrate der Patienten, die im Zeitraum 2 behandelt wurden (Tabelle 25). Die Wahrscheinlichkeit des Überleben 6 Monate nach Aufnahme auf der KITS ( $0,500 \pm 0,088$  vs.  $0,807 \pm 0,087$ ,  $p = 0,014$ ) und am Ende des Follow-up ( $0,404 \pm 0,087$  vs.  $0,756 \pm 0,095$ ,  $p = 0,015$ ) war für die letztmalig im Zeitraum 2 behandelten Patienten signifikant höher (Tabelle 25, Abbildung 12).

Tabelle 25: Überleben Patienten ohne allogene SZT

Die in der Tabelle gezeigten Werte beziehen sich auf 53 nicht transplantierte Patienten (67 Aufnahmen). Die Wahrscheinlichkeiten des Überlebens wurden mittels Log Rank Test statistisch verglichen. Für die anderen dargestellten Parameter wird die Anzahl angegeben. Die Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil an den Patienten des jeweiligen Zeitabschnittes wieder.

	1998 - 2005	2006 - 2012	p - Wert
Anzahl Patienten	32	21	nd
Überleben auf der KITS	17 (53)	18 (86)	0,014
6-Monats-Überleben	16 (50)	17 (81)	0,023
Überleben gesamtes Follow-up	13 (41)	16 (76)	0,011
Wahrscheinlichkeit 6-Monats ÜL	0,500 ± 0,088	0,807 ± 0,087	0,014
Wahrscheinlichkeit Follow-up ÜL	0,404 ± 0,087	0,756 ± 0,095	0,015

ÜL, Überleben; nd, nicht durchgeführt.

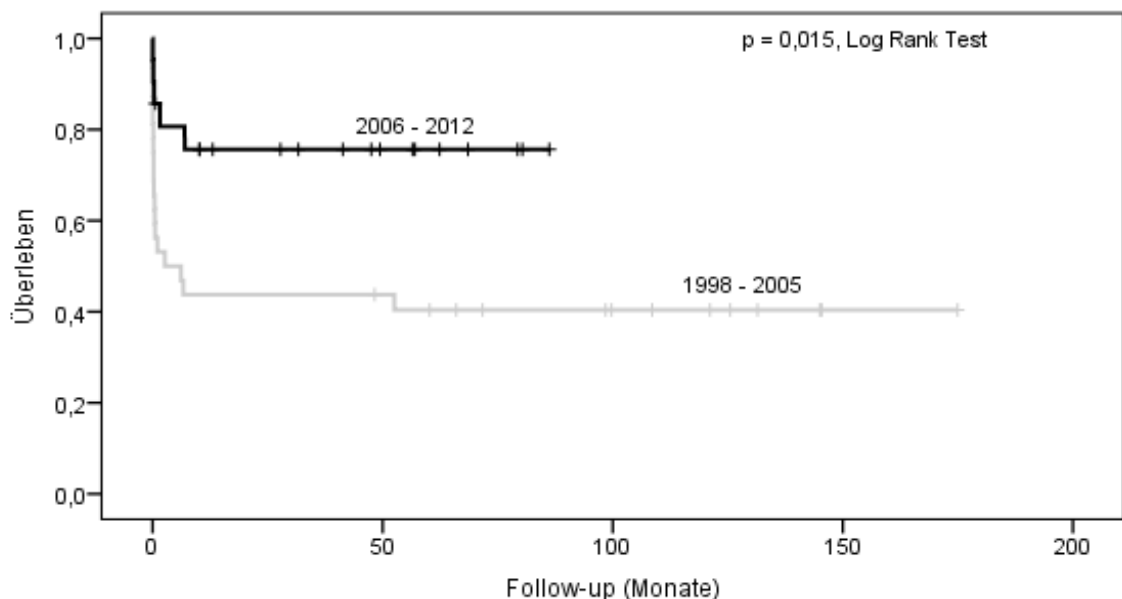


Abbildung 12: Überleben Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation

Überleben der Patienten ohne vorangegangene allogene Stammzelltransplantation, die aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen im Zeitraum 1998 – 2005 (graue Kurve) oder im Zeitraum 2006-2012 (schwarze Kurve) letztmalig aufgenommen wurden. Die Wahrscheinlichkeiten des Überleben innerhalb 6 Monate nach Aufnahme auf der KITS (0,500 ± 0,088 vs. 0,807 ± 0,087,  $p = 0,014$ ) und im Verlauf des Follow-up (0,404 ± 0,087 vs. 0,756 ± 0,095,  $p = 0,015$ ) waren bei letztmaliger Aufnahme 1998 – 2005 signifikant niedriger als bei letztmaliger Aufnahme 2006 – 2012.

## **PRISM und O-PRISM Score**

Der PRISM Score wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die KITS für alle Behandlungsfälle (Aufnahmen aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen) ermittelt. Zusätzlich wurde der O-PRISM Score für die Aufnahmen auf die KITS aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation bestimmt.

Der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung des PRISM Score für alle Behandlungsfälle betrug  $8,7 \pm 8,0$  (Median 6,0, Streubereich 0 – 35), für die auf der KITS verstorbenen Behandlungsfälle  $12,3 \pm 8,2$  (Median 10, Streubereich 2 – 35) und für die lebend von der KITS entlassenen Behandlungsfälle  $6,5 \pm 7,1$  (Median 4, Streubereich 0 – 30). Damit wiesen die auf der KITS verstorbenen Behandlungsfälle einen im Mittel höheren PRISM Score Wert auf als die lebend von der KITS entlassenen Behandlungsfälle ( $p = 0,001$ ).

18/ 31 (58%) aller Behandlungsfälle mit einem PRISM Score Werte  $\geq 10$  und 15/ 57 (26%) mit einem PRISM Score  $< 10$  verstarben auf der KITS ( $p = 0,003$ , Tabelle 26). Damit korrelierten hohe PRISM Score Werte mit einem erhöhten Risiko des Versterbens. Die aus dem PRISM Score (siehe Patienten und Methoden, Seite 10) errechneten Wahrscheinlichkeiten des Versterbens auf der Intensivstation lagen aber weit niedriger als die tatsächlichen Todesraten. 18/ 63 (29%), 6/ 8 (75%) und 9/ 17 (53%) Behandlungsfälle mit einer aus dem PRISM Score vorhergesagten Mortalität von  $< 5\%$ , 5 -10% und  $> 10\%$  verstarben auf der Intensivstation.

Die PRISM Score Werte bei Aufnahme unterschieden sich nicht zwischen Behandlungsfällen der Zeiträume 1998 – 2005, bzw. 2006 – 2012 (Tabelle 22). Die PRISM Score Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der auf der Intensivstation verstorbenen Patienten betragen im Zeitraum 1998 – 2005  $11,3 \pm 7,9$  (Median 9,5, Streubereich 2 – 35) und im Zeitraum 2006 – 2012  $15,0 \pm 8,6$  (Median 13, Streubereich 4 – 27). Die Differenz erreichte keine statistische Signifikanz.

Bei Nichtberücksichtigung der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in der Anamnese betrug der PRISM Score für die eingeschlossenen 67 Behandlungsfälle  $7,8 \pm 7,9$ , für die überlebenden Behandlungsfälle  $5,8 \pm 6,3$  und für die auf der KITS verstorbenen Behandlungsfälle  $13,3 \pm 9,5$  ( $p < 0,001$ ). 8/ 48 (17%) der Behandlungsfälle mit einem PRISM Score  $< 10$  und 10/ 19 (53%) der Behandlungsfälle mit einem PRISM Score  $\geq 10$  verstarben auf der KITS ( $p = 0,004$ ).

Der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung des O-PRISM Score für 21 Behandlungsfälle nach allogener Stammzelltransplantation betrug  $16,4 \pm 8,4$  (Median 13, Streubereich 5 – 34), für die auf der KITS verstorbenen Behandlungsfälle  $15,5 \pm 8,1$  (Median 13, Streubereich 5 – 31) und für die lebend von der KITS entlassenen Behandlungsfälle  $18,5 \pm 9,6$  (Median 13,5, Streubereich 11 – 34). Die Differenz erreichte keine statistische Signifikanz.

Die O-PRISM Score Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung betragen im Zeitraum 1998 – 2005  $14,8 \pm 7,0$  (Median 13,5, Streubereich 5 – 27) und im Zeitraum 2006 – 2012  $18,4 \pm 10,1$  (Median 13, Streubereich 7 – 34). Die Differenz erreichte keine statistische Signifikanz.

### **Multivariate Analyse möglicher Prognosefaktoren**

Die Odds-Ratios für einzelne potentiell das Überleben der Intensivtherapiepflichtigkeit negativ beeinflussende Faktoren sind in der univariaten Analyse in Tabelle 26 dargestellt. Einzelfaktoren mit der höchsten Odds-Ratio waren Aufnahme  $> 28$  Tage nach Erstdiagnose der onkologischen Grunderkrankung, Versagen von mehr als 2 Organsystemen, Bedarf an erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen, Lungenversagen und Kreislaufversagen.

Die nach der DAG-Methodik durchgeführte Visualisierung der oben genannten Faktoren identifizierte 4 potentielle Risikofaktoren (Behandlungsperiode 1998 – 2005, vorangehende allogene Stammzelltransplantation, PRISM Score  $\geq 10$  und Organversagen  $> 2$  Organe) als mögliche unabhängige negative Prognoseparameter für das Überleben der Intensivtherapiepflichtigkeit (Abbildung 13).

In der multivariaten Analyse blieben folgende Faktoren statistisch signifikant: Behandlungsperiode 1998 – 2005 und Organversagen  $> 2$  Organe. Behandlung im Zeitraum 1998 – 2005 war mit einer 4,7fachen, das Versagen von mehr als 2 Organsystemen mit einer 16,9fachen Erhöhung des Risikos auf der KITS zu versterben assoziiert. Eine vorangehende allogene Stammzelltransplantation bzw. ein PRISM Score  $\geq 10$  waren in der multivariaten Analyse keine signifikante Risikofaktoren (Tabelle 27).

Tabelle 26: Analyse Prognosefaktoren

Relatives Risiko für das Versterben auf der Intensivstation bei Vorliegen von demographischen Risikofaktoren, Organversagen, PRISM Score  $\geq 10$  bzw. bei Notwendigkeit des Einsatzes erweiterter intensivmedizinischer Maßnahmen.

	Odds ratio	95%-Konfidenzintervall	p*
Geschlecht (männlich)	1,379	0,574 - 3,313	ns
Alter bei Aufnahme > 6 Jahre	2,065	0,812 - 5,249	ns
Aufnahmezeitraum 1998 - 2005	2,571	1,014 - 6,522	0,044
Aufnahme > 28 Tage nach Erstdiagnose	30,857	2,148 - 103,829	<0,001
Allogene SZT	5,714	2,004 - 16,297	0,001
Lungenversagen	22,353	5,987 - 83,461	<0,001
Kreislaufversagen	10,969	3,805 - 31,623	<0,001
Nierenversagen	6,937	2,569 - 18,732	<0,001
Hämatologisches Versagen	0,633	0,262 - 1,530	ns
Neurologisches Versagen	3,551	1,151 - 10,957	0,022
Hepatisches Versagen	4,250	1,644 - 10,990	0,002
Gastrointestinales Versagen	2,833	0,736 - 10,912	ns
Organversagen > 2 Organe	12,000	4,136 - 34,817	<0,001
PRISM $\geq 10$	3,877	1,537 - 9,782	0,003
Sepsis	2,385	0,959 - 5,934	ns
erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen	10,731	2,740 - 42,032	<0,001
Katecholaminbedarf	10,969	3,805 - 31,623	<0,001
Beatmung	14,933	4,865 - 45,834	<0,001
Dialyse	11,522	2,338 - 56,789	<0,001

Ns, nicht signifikant; SZT, Stammzelltransplantation.

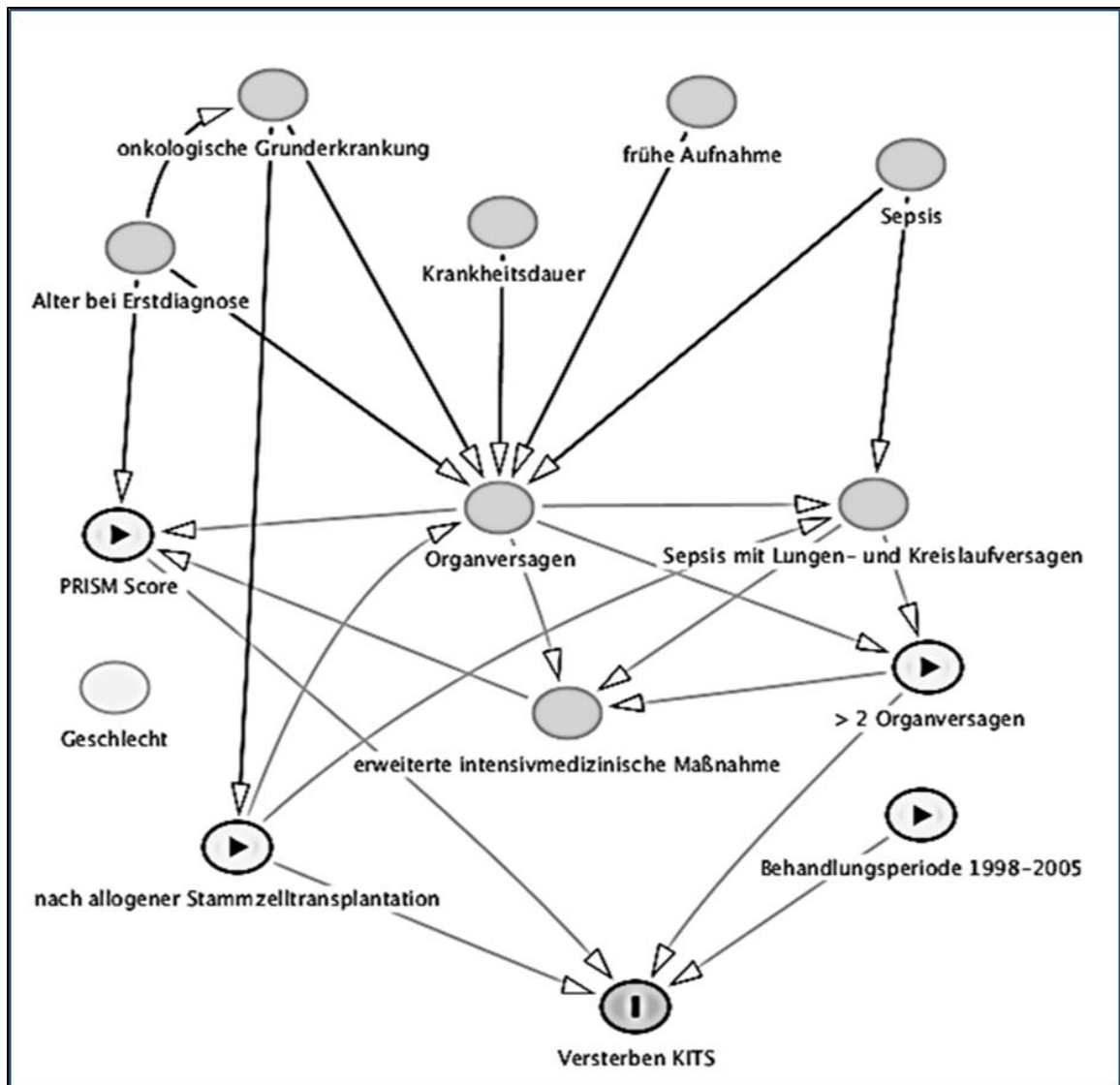


Abbildung 13: DAG Analyse Risikofaktoren

Modell der Beziehungen der verschiedenen Risikofaktoren unter Verwendung von DAGs (directed acyclic graphs). Confounder sind Risikofaktoren mit Einfluss auf die im Modell unabhängigen Risikofaktoren für das Überleben der Intensivpflichtigkeit. Das Geschlecht wurden im gezeigten Modell nicht mit einbezogen.

Nach diesem Modell wurden 23/ 33 (70%) der Todesfälle (Versterben auf KITS) und 45/ 55 (82%) überlebende Behandlungsfälle korrekt vorhergesagt. Das Organversagen > 2 Organsysteme war der bestimmende Risikofaktor für das Versterben von pädiatrisch-onkologischen Kindern und Jugendlichen, die aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen auf der Intensivstation behandelt wurden (Abbildung 14). Jedes Organversagen erhöhte das Risiko zu versterben um das 2,6fache (95% Konfidenzintervall 1,77 – 3,97).



Tabelle 27: Multivariate Analyse ausgewählter Risikofaktoren

Dargestellt sind die Ergebnisse der logistischen Regression der nach DAG Analyse identifizierten Risikofaktoren. Die Konstante beträgt  $-4,048$ . B gibt den Regressionskoeffizienten wieder. Ein Wert von Null würde keinen Einfluss bedeuten. Der Wald Test prüft, inwiefern die einzelnen Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis haben (mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ ).  $\text{Exp}(B)$  gibt die Odds Ratio für den Risikofaktor aus Spalte 1 mit dem entsprechendem Konfidenzintervall (95%) wieder.

Risikofaktor	B	SF	p	Exp(B)	95% Konfidenzintervall
Organversagen > 2 Organe	2,83	0,71	<0,001	16,94	4,23 – 67,91
Allogene Stammzelltransplantation	1,19	0,68	0,079	3,28	0,87 – 12,40
Therapie 1998 - 2005	1,54	0,69	0,026	4,67	1,20 – 18,09
PRISM $\geq 10$	1,16	0,62	0,063	3,18	0,94 – 10,80

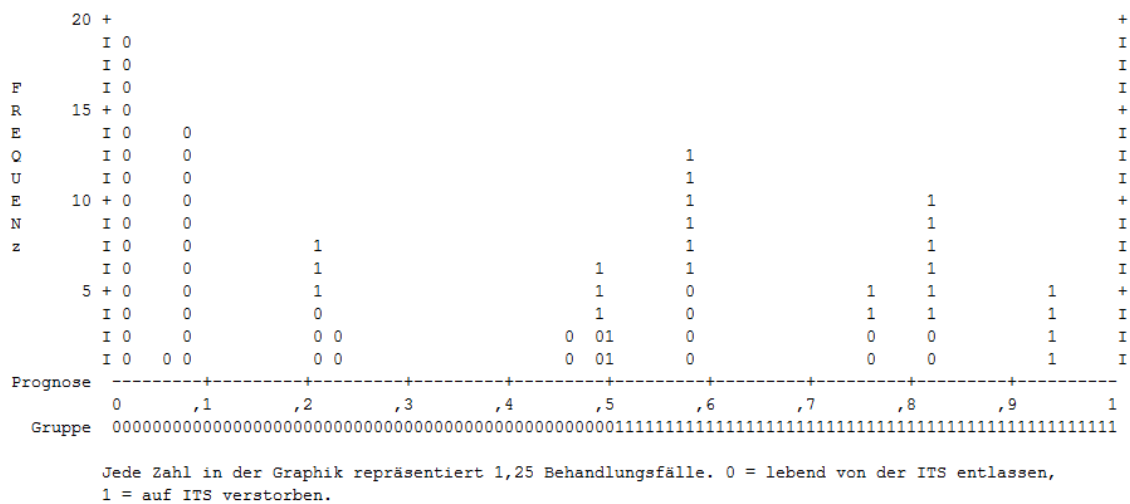


Abbildung 14: Beobachtetes und vorhergesagtes Versterben

Diagramm für beobachtete und vorhergesagte Wahrscheinlichkeit des Versterbens (Überleben = 0, Versterben = 1) bei 88 Behandlungsfällen (X – Achse). Der Cut Off Wert betrug 0,5. Berücksichtigt wurden nur Todesfälle während auf der Intensivstation.

## 6. Diskussion

Die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) zur Kinderonkologie definieren die Strukturqualität der pädiatrisch-onkologischen Zentren in Deutschland. Die Verfügbarkeit einer pädiatrischen Intensivstation (einer „Einrichtung zur Intensivbehandlung für pädiatrische Patienten“ wird vom GBA als eine Voraussetzung für den Betrieb eines kinder-onkologischen Zentrums angesehen [1].

Laut Literatur betreffen etwa 4% aller Aufnahmen auf Kinderintensivstationen pädiatrisch-onkologische Patienten [107,124]. Dieser Wert entspricht dem Anteil der Aufnahmen von Kindern mit onkologischer Grunderkrankung auf der KITS des UK Halle in den Jahren 1998 bis 2005. In diesem Zeitraum wurden die Patienten ähnlich der Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen in den oben genannten Publikationen fast ausschließlich zur postoperativen Überwachung oder aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen auf die KITS verlegt. Nach 2006 änderte sich im UK Halle das Management pädiatrisch-onkologischer Patienten mit Verlagerung von Prozeduren von der Kinderonkologie in den intensivmedizinischen Bereich und stärkerer Inanspruchnahme der Intensivstation zum Monitoring bei risikoreichen Therapien oder nicht vital bedrohlichen Komplikationen. In der Folge stiegen die Aufnahmezahlen von Kindern mit onkologischer Erkrankung auf der KITS stark an und betrafen zuletzt etwa 1/ 6 aller Aufnahmen. Eine Zunahme von Behandlungsfällen aufgrund lebensbedrohlicher Grunderkrankungs- oder Therapie assoziierter Komplikationen wurde dagegen nicht beobachtet. Nach 2006 spielten Aufnahmen zur Durchführung von Prozeduren in Analgosedierung die dominierende Rolle. Da bei Patienten mit Systemerkrankungen im Gegensatz zu Patienten mit soliden Tumoren bzw. Hirntumoren invasive Prozeduren in regelmäßigen und teils kurzen Zeitabständen wiederholt werden müssen, bildeten Patienten mit Systemerkrankungen die größte Gruppe der Behandlungsfälle. Der Anstieg der Aufnahmehäufigkeit pro Patient war dementsprechend fast ausschließlich auf mehrmalige Aufnahmen von Patienten mit Systemerkrankungen zurückzuführen.

Der Fokus der bisherigen wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit der Funktion der pädiatrischen Intensivmedizin bei der Betreuung krebskranker Kinder und Jugendlicher liegt auf der Behandlung lebensbedrohlicher Komplikationen. Nur wenige Arbeiten haben sich mit der Bedeutung der Kinderintensivmedizin für die pädiatrisch-onkologische Routine auseinandergesetzt. Auch die vorliegende Analyse beschäftigt

sich mit der Prognose, den Risiken und den Komplikationen von aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen intensivmedizinisch betreuten pädiatrisch-onkologischen Patienten. Darüber hinaus wird die sich ändernde Rolle der Kinderintensivmedizin im pädiatrisch-onkologischen Zentrum des UK Halle analysiert.

## **6.1. Aufnahmen zum Monitoring**

### **6.1.1. Postoperative Betreuung**

Die Mehrzahl der Operationen bei kinderonkologischen Patienten erfolgte elektiv zu vom Behandlungsprotokoll vorgegebenen Zeitpunkten unmittelbar vor oder in der Phase der intensiven Radio- und/ oder Chemotherapie. Zum Operationszeitpunkt sind die Patienten in der Regel in einem stabilen Zustand. Notfallsituationen, wie z.B. intrakranielle Raumforderungen mit Drucksymptomatik, sind selten. Dementsprechend wird die Mehrzahl der Patienten postoperativ auf „Intermediate Care“ bzw. Normalstationen versorgt. Bei postoperativ im Bereich der KITS aufgenommenen Patienten unterscheiden sich die intensivmedizinischen Probleme nicht von den postoperativen Problemen nicht onkologischer Patienten der jeweiligen chirurgischen Fächer.

Im Untersuchungszeitraum blieb die jährliche Anzahl postoperativer Aufnahmen von Kindern mit onkologischer Grunderkrankung annähernd konstant. Unabhängig davon, ob es sich um einen Notfalleingriff oder um eine elektive Operation handelte, traten keine schweren Komplikationen oder Todesfälle auf. Eine niedrige Mortalität wurde auch in anderen Untersuchungen des postoperativen Verlaufes pädiatrisch-onkologischer Patienten gefunden. So berichteten Keengwe et al., Heying et al. und Volakli et al. eine Überlebensrate auf der KITS von 100% bei postoperativ betreuten Patienten mit onkologischer Grunderkrankung [84,87,125]. Zwei weitere Analysen berichteten eine Mortalität von 1% nach neurochirurgischem Eingriff (1 von 99 Kindern mit Hirntumoren) und 2% nach Lebertransplantation (1 von 54 Kindern mit Lebertumoren) [126,127]. In einer multizentrischen Analyse betrug die Überlebensrate bei postoperativen pädiatrisch-onkologischen Patienten 100%, wenn diese bei Übernahme weder beatmet waren noch Katecholamine benötigten [107]. In dieser Untersuchung unterschied sich das Outcome der Patienten nicht von dem der

Patienten ohne onkologische Grunderkrankung und die Verweildauer der postoperativen Patienten entsprach der in der vorliegenden Untersuchung gefundenen [107]. Parsons et al. berichteten einen Todesfall nach 71 postoperativen Aufnahmen pädiatrisch-onkologischer Patienten [128]. In der am längsten zurückliegenden Analyse (Patientenrekrutierung 1979 – 1984) verstarben 2 von 27 (7%) der postoperativ aufgenommenen Patienten [47]. Zusammenfassend ist die Prognose postoperativ intensivmedizinisch betreuter Patienten mit onkologischer Grunderkrankung als sehr gut einzuschätzen. Die Überlebensrate dieser Patientengruppe liegt bei über 95%.

Die vergleichsweise lange Verweildauer wie auch der relativ hohe Anteil von Patienten nach neurochirurgischen Eingriffen an allen postoperativen Behandlungsfällen in der vorliegenden Analyse sind zum Teil auf die im Vergleich zu Normalstationen strukturbedingt besseren Möglichkeiten der neurologischen Überwachung zurückzuführen. Ein qualitativ hochwertiges neurologisches Monitoring ist wichtig, da Tumor bedingte oder postoperative Komplikationen sehr schnell zu persistierenden neurologischen Defiziten oder zum Tod des Patienten führen können. Zudem wird im Pädiatrisch Onkologischen Zentrum des UK Halle die Mehrzahl der Patienten nach passagerer Entlastung eines Tumor bedingten Hydrozephalus bis zur Tumorresektion auf der KITS überwacht. Mögliche Komplikationen neurochirurgischer Eingriffe bzw. intrakranieller Raumforderungen sind Hydrozephalus, Liquorleckage, Infektionen, (Nach)blutung, Fieber, Hypo- und Hypernatriämie sowie Krampfanfälle [129,130]. Eine im Vergleich zu postoperativen Patienten anderer Fachgebiete längere Verweildauer nach neurochirurgischen Eingriffen ist nicht ungewöhnlich [131,132]. So berichteten Houdemont et al. eine Verweildauer auf der Intensivstation nach neurochirurgischen Eingriffen von  $6,4 \pm 8,4$  Tagen [126]. In einer weiteren retrospektiven Analyse hatten 30% der Patienten nach Hirntumor - OP eine Verweildauer von  $> 1$  Tag [132]. Unterschiedlichen Betreuungszeiten auf pädiatrischen Intensivstationen sind auf unterschiedliche lokale Bedingungen, wie Verfügbarkeit von „Intermediate Care“ Stationen, Dienstplanorganisation und Nähe zur Neurochirurgie bzw. zum OP, in verschiedenen Zentren und nicht auf qualitative Unterschiede der chirurgischen oder intensivmedizinischen Betreuung zurückzuführen.

### **6.1.2. Monitoring ohne vorangehende Operation**

135 Verlegungen auf die KITS erfolgten aufgrund von nicht als vital bedrohlich eingeschätzten Komplikationen oder zur Durchführung risikoreicher therapeutischer Maßnahmen. 70% der Aufnahmen unter dieser Indikation betrafen Patienten mit Systemerkrankungen. Bei den zur Aufnahme führenden Komplikationen handelte es sich vor allem um neurologische, respiratorische oder kardiozirkulatorische Probleme, bzw. prolongierte Aufwachphasen nach (nicht auf der Intensivstation durchgeführten) Analgosedierungen oder Kurznarkosen. Alle betroffenen Patienten konnten lebend und in stabilen Zustand rückverlegt werden. Der nach 2005 beobachtete Anstieg der zum Monitoring aufgenommenen Behandlungsfälle beruhte auf häufigere Verlegungen zur Verabreichung von nebenwirkungsreichen Medikamenten bzw. zur Überwachung und frühzeitigen Therapie bei kardiozirkulatorischen Problemen.

Die Zunahme der Aufnahmen zum Monitoring bei kardiozirkulatorischen Problemen in der 2. Hälfte des Analysezeitraums hatte medizinische und organisatorische Hintergründe. Medizinische Rationale war es Kreislaufprobleme als eine der Kernkompetenzen der pädiatrischen Intensivmedizin auch dort behandeln zu lassen. Ein weiterer Grund war die juristisch (Arbeitszeitgesetz) wie ökonomisch begründete Personalreduktion im pflegerischen und ärztlichen Bereich. Diese organisatorischen Veränderungen führten u.a. dazu, dass an Wochenarbeitsdagen nicht mehr zwei, sondern nur ein ärztlicher Bereitschaftsdienst außerhalb der Intensivstation zur Verfügung steht. Da dieser durch andere Aufgaben gebunden ist, sind auch die Möglichkeiten des Managements von nicht vital bedrohlichen Komplikationen bei pädiatrisch-onkologischer Patienten im Bereich der kinderonkologischen Stationen eingeschränkt.

Die zur Medikamentengabe aufgenommenen Patienten erhielten in der Mehrzahl Rituximab oder Anti - Human – T – Lymphozyten - Immunglobulin (ATG). Rituximab ist ein chimärer monoklonaler anti-CD20 Antikörper, der als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Chemotherapeutika verabreicht wird [133]. Leichtere Unverträglichkeitsreaktionen werden regelhaft beobachtet. Schwere Nebenwirkungen sind selten [134,135]. Todesfälle wurden in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Tumor Lyse Syndroms bzw. eines „Cytokine Release Syndrome“ beschrieben [135-137]. Die „Food and Drug Administration – FDA“ berichtet auf ihrer Homepage (letzter Zugriff 04.02.2014) über 576 Todesfälle in Verbindung mit Rituximab, von denen 5 vor dem

19. Lebensjahr auftraten [138]. Die Entscheidung Patienten, bei denen die erste Rituximabgabe aus organisatorischen oder medizinischen Gründen nicht während der Anwesenheit eines Arztes im pädiatrisch-onkologischen Bereich möglich war, zur primären Applikation der Substanz auf die Intensivstation aufzunehmen, beruhte auf der Veröffentlichung eines „Rote-Hand-Briefs“ zum Auftreten von Todesfällen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durch Zytokinfreisetzung nach Rituximab. Diese Nebenwirkung ist als Hypersensitivitätsreaktion zu betrachten und tritt auch bei Kindern mit maligner Grunderkrankung auf [133,134,136,137,139,140]. Unter entsprechender Prämedikation (Paracetamol, Ranitidin, Methylprednisolon) und Überwachung waren bei den untersuchten Patienten mit Ausnahme von Fieber, Hauterscheinungen und leichten, nicht katecholaminpflichtigen arteriellen Hypotonien keine bedrohlichen Nebenwirkungen zu beobachten. Da schwere Reaktionen vor allem während der ersten Gabe des Medikaments auftreten, konnten die folgenden Infusionen im Bereich der Kinderonkologie verabreicht werden [137].

ATG ist ein zur Prävention der „Graft versus Host Disease“ nach allogener Stammzelltransplantation oder zur Behandlung steroidresistenter Abstoßungsreaktionen eingesetzter polyklonaler Antikörper mit Wirkung gegen humane Lymphozyten [141]. In Zusammenhang mit der ATG Gabe traten bei 15/ 19 (79%) der Patienten Nebenwirkungen v.a. im Sinne eines „Cytokine Release Syndrome“ auf. Dieses ist u.a. durch Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion mit Fieber, Exanthenen, Atembeschwerden und Schmerzen gekennzeichnet. Durch symptomatische Maßnahmen und Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit waren diese Nebenwirkungen gut beherrschbar. Medizinisch bedeutsamer waren die im Rahmen der Zytokinfreisetzung auftretenden arteriellen Hypotonien, die trotz adäquater Infusionstherapie und additiver Volumengaben bei 4 Patienten die Gabe von Katecholaminen erforderten. Allerdings konzentrieren sich die verfügbaren Publikationen zur Verwendung von ATG weniger auf akute Komplikationen, als auf mittel- und langfristige ATG assoziierte Probleme (Infektionshäufigkeit, Transplantationserfolg). Remberger et al. fanden bei 63% der pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen (29 maligne) ATG bezogene Nebenwirkungen [142]. Katecholaminpflichtige arterielle Hypotonien wurden im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nicht beschrieben. Die FDA berichtet über 23 Todesfälle, wovon einer ein Kind in Verbindung mit der Verabreichung von ATG betraf [143]. Aufgrund unserer Erfahrungen empfehlen wir eine effektive Prämedikation, ein engmaschiges kardiopulmonales Monitoring während der Verabreichung von ATG und

eine der klinischen Situation angepasste symptomatische Therapie, unter Umständen mit Einbeziehung von Katecholaminen oder anderen kreislaufwirksamen Medikamenten.

## **6.2. Aufnahmen für diagnostische und therapeutische Prozeduren**

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Rolle der Kinderintensivstation des UK Halle bei der Durchführung von diagnostischen und/ oder therapeutischen Prozeduren mit oder ohne Analgosedierung bei pädiatrisch-onkologischer Patienten dargestellt. Die 612 Aufnahmen zur Durchführung dieser Prozeduren waren im Untersuchungszeitraum nicht gleichmäßig verteilt, sondern wiesen in der zeitlichen Verteilung und in den konkreten zur Aufnahme führenden Indikationen erhebliche Veränderungen auf.

Ein Beispiel hierfür ist die Organisation von Leukapheresen zur Gewinnung peripherer Stammzellpräparate. Von 70 Aufnahmen für die Durchführung dieser Prozedur erfolgten 84% zwischen 1998 und 2005. Danach wurde die Mehrzahl der Apheresen vom Institut für Transfusionsmedizin in deren Räumlichkeiten durchgeführt. Hintergrund hierfür war, dass die Kinderklinik aufgrund der personellen Situation aber auch wegen der hohen regulatorischen Hürden auf die eigene Herstellung von Stammzellpräparaten verzichtete. Eine Ausnahme stellen Apheresen für Kinder < 20 kg Körpergewicht dar, die unter Sicherheitsaspekten weiterhin im Bereich der KITS in einem hierfür zertifizierten und regelmäßig kontrollierten Raum durchgeführt werden. Gründe für die Betreuung von Kindern < 20 kg sind die von uns und von anderen Autoren beschriebenen hämodynamische Komplikationen in Zusammenhang mit dem relativen hohen Volumenentzug zu Beginn der Apherese, die in dieser Altersgruppe schwierig anzulegenden großlumigen venösen Zugänge mit eventueller Notwendigkeit der zentralvenösen Katheterisierung zur Einhaltung einer hinreichenden Flussrate und Nebenwirkungen des während der Apherese zur Verhinderung der extrakorporalen Blutgerinnung zugegebenen ACD-A [144-146].

### **6.2.1. Aufnahmen zur Analgosedierung**

Bei den Aufnahmen zur Analgosedierung war nach 2006 ein starker Anstieg der Behandlungszahlen zu verzeichnen. Ein Grund für die Änderung der klinikinternen

Standards war der Wunsch nach Erhöhung der Patienten- und Elternzufriedenheit in Zusammenhang mit der Durchführung von schmerzhaften Prozeduren. Die elterliche Akzeptanz derartiger Eingriffe ist erhöht, wenn die Eltern wissen, dass diese am schmerz- und angstfreien Kind vorgenommen werden. Zahlreiche Studien belegen den positiven Effekt einer von Beginn an suffizienten Schmerztherapie und psychologischen Begleitung der Kinder auf die Intensität der Schmerzempfindung und die Ausprägung der Angst [34,73].

Darüber hinaus spielten auch Überlegungen hinsichtlich der Patientensicherheit eine wichtige Rolle. Insgesamt existieren eine Vielzahl von sich teils widersprechenden (medizinisch nicht bindenden) Leitlinien und Empfehlungen aus verschiedenen Fachgebieten und Ländern [147,148]. Die wichtigsten Unterschiede beziehen sich auf die Fragen welche Qualifikationen für die Ausführung von Analgosedierungen im Kindesalter erforderlich sind und welches Monitoring hierzu notwendig ist [113,147,148]. Seit 2007 werden Analgosedierungen in der Kinderklinik des UKH ausschließlich von Fachärzten mit der Zusatzbezeichnung Pädiatrische Intensivmedizin, bzw. unter deren Supervision vorgenommen. Hierbei sind elektive Aufnahmen auf die KITS zur alleinigen Durchführung von Prozeduren in Analgosedierung laut geltendem Standard nur bei Patienten der ASA Stadien I und II zulässig. Es bleibt abzuwarten, ob diese Standards auch unter den Bedingungen der weiter zunehmenden Ökonomisierung der Medizin gehalten werden können. Ein weiterer wichtiger Schritt zu mehr Sicherheit war die Trennung von Analgosedierung und Prozedur ausführenden Ärzten und Pflegepersonal durch die Bildung von Eingriffs- und Analgosedierungsteams. Zusammensetzung, Aufgaben und Verantwortlichkeiten sind klar definiert und dem Eingriffsteam bzw. dem Analgosedierungsteam zugeordnet. Außerhalb der Kinderintensivstation werden Analgosedierungen bei Kindern auch für elektive Prozeduren ausschließlich von der Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin geleistet. Die „Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin - DGAI“ und der „Berufsverband Deutscher Anästhesisten - BDA“ haben zusammen mit der „Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie – GPOH“ Handlungsempfehlungen zur Analgosedierung im Kindesalter erarbeitet [149]. Die Autoren betonen, dass eine moderate Sedierung beim Kind jederzeit in eine tiefe Sedierung (in der Schutzreflexe und Atemwegskontrolle eingeschränkt sind) übergehen kann, empfehlen aber im Gegensatz zum Vorgehen in unserer Klinik erst ab dem ASA Stadium III, bzw. bei tiefen Sedierungen und bei besonderen Problem-



lagen (wie „schwierigen“ Atemwegen), dass Analgosedierungen von Anästhesisten, bzw. von in der Intensivmedizin erfahrenen Pädiatern durchgeführt werden [113,149,150]. Die „American Academy of Pediatrics – AAP“ schließt sich dieser Empfehlung mit dem Rat Analgosedierungen bei Kindern nur von Ärzten ausführen zu lassen, die für das Management tieferer Stadien der Analgosedierung ausgebildet sind, im Grunde an [113]. Auch eine im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichte Übersichtsarbeit verlangt die Qualifikation eines Anästhesisten oder eines pädiatrischen Intensivmediziners ab dem ASA Stadium III sowie bei Patienten mit speziellen Vorerkrankungen [36]. Die DGAI/ BDA Empfehlungen beinhalten die kontinuierliche Messung des end-expiratorischen Kohlendioxids während der Dauer der Analgosedierung [149]. Die AAP sieht dies in Übereinstimmung mit einer aus Deutschland stammenden Übersichtsarbeit nicht als unbedingt notwendig an, empfiehlt jedoch die Anwendung der Kapnographie für Prozeduren, bei denen die direkte Patientenbeobachtung schwierig ist (z.B. MRT, Radiotherapie) [36,113]. Gegenwärtig verzichten wir auf die routinemäßige Anwendung der Kapnographie zum Monitoring. Dieses Vorgehen sollte allerdings trotz des gegebenen permanenten und unmittelbaren Kontakts zum Patienten überprüft werden. Auch unter der von uns praktizierten standardgemäßen Sauerstoffverabreichung während der Analgosedierung kann es zu Hypoventilationen und Apnoen kommen, die durch den Einsatz der Kapnographie schneller detektierbar wären [148].

Die DGAI/ BDA Empfehlung enthält für verschiedene Indikationen angepasste medikamentöse Regime für die Analgosedierung. Die von uns üblicherweise verwendete Medikamentenkombination (Midazolam und S-Ketamin) ist in dieser Empfehlung enthalten und wurde mit positivem Ergebnis in verschiedenen pädiatrisch-onkologische Patienten einschließenden Analysen hinsichtlich Praktikabilität, Wirksamkeit und Sicherheit geprüft [115,151-153]. Wir sehen es insbesondere für Nicht-anästhesisten als einen Vorteil an, ein möglichst einheitliches Analgosedierungsregime zu nutzen, wenn dem nicht entsprechende Kontraindikationen oder sonstige medizinische Gründe entgegenstehen. In einer Reihe von Untersuchungen unterschieden sich die üblicherweise in der Pädiatrie zur Analgosedierung verwendeten Medikamente nicht in Bezug auf Effektivität und Komplikationshäufigkeit [149,154]. Im Gegensatz hierzu fanden andere Analysen für die Kombination aus Midazolam und S-Ketamin eine im Vergleich zu weiteren für die Analgosedierung verwendeten Medikamenten (Propofol, Midazolam/ Fentanyl) geringere Frequenz potentiell

bedrohlicher Komplikationen [115,155]. Cheuk et al. beschrieben ihre Erfahrung mit dem Einsatz von Midazolam/ Ketamin für die Durchführung von 369 kleineren Eingriffen bei Kindern, darunter etwa 80% Kinder mit onkologischer Grunderkrankung [152]. Hauptprobleme waren leichtere zur Analgosedierung assoziierte Nebenwirkungen wie Hypersalivation, Übelkeit, Tachykardie, Unruhe und Agitiertheit. Bei 8,7% der Patienten wurden passagere Hypoxämien beobachtet. Krampfanfälle, Laryngo- oder Bronchospasmen traten nicht auf. Im Vergleich zu unserem Vorgehen wurden Midazolam und Ketamin zu Beginn in einer höheren Dosis verabreicht und die Hälfte der Sättigungsabfälle trat bei Kindern mit einer Midazolamdosis  $\geq 0,3$  mg/ kg Körpergewicht auf. Zudem wurde Sauerstoff bei Bedarf und nicht wie von uns praktiziert als Standard verabreicht. Die transiente Gabe von Sauerstoff führte in allen Fällen zur Normalisierung der O<sub>2</sub>-Sättigung, so dass das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Fehlen von Abfällen der Sauerstoffsättigung plausibel erscheint [152]. In einer weiteren Untersuchung, bei der bei der Analgosedierung mit Midazolam/ Ketamin mit einer vergleichsweise geringen Midazolamdosis (0,025 mg/ kg Körpergewicht) gearbeitet wurde, traten analog zu den geschilderten eigenen Ergebnissen keine Sättigungsabfälle auf [151].

In unserem Standardregime sind ambulante Analgosedierungen nicht vorgesehen. Deshalb wurde von der Kinderklinik des UK Halle im Gegensatz zu anderen Autoren keine spezielle Richtlinie für die Feststellung der Entlassungsfähigkeit am Tag der Analgosedierung entwickelt. Die DGAI/ BDA Empfehlung fordert hierzu einen von der verabreichten Medikation und dem klinischen Verlauf des Patienten abhängigen zeitlichen Mindestabstand zur Analgosedierung sowie die Begleitung durch 2 Personen. Die AAP Kriterien beschreiben im Wesentlichen einen wachen, orientierten und kooperativen Patienten als Voraussetzung zur Entlassung [113,149,150]. Angesichts der Tatsache, dass ein erheblicher Anteil von schweren Zwischenfällen einschließlich Todesfällen nach Analgosedierungen während der Heimfahrt im Auto auftrat, werden (auch begleitete) Transporte, am Tag der Analgosedierung von der Kinderklinik vermieden, selbst wenn die eigentliche Monitorüberwachung bereits beendet wurde [44,156].

Mit dem beschriebenen Vorgehen traten bei den untersuchten Patienten keine relevanten Komplikationen auf. Insbesondere mussten keine Kinder mit Antidot behandelt, invasiv oder nichtinvasiv beatmet bzw. reanimiert werden. Aber auch strengste Adhärenz an ein Standardvorgehen garantiert keine komplikationsfreie

Analgesedierung. Lebensbedrohliche Komplikationen und deren Konsequenzen sind nicht hauptsächlich von den verwendeten Medikamenten, sondern weit mehr von den Kenntnissen und Fähigkeiten des Anwenders abhängig [44,157]. Selbst ein vermeintlich harmloses Sedativum wie Chloralhydrat kann zu schweren Zwischenfällen führen [40,157]. Die Sedierungsstadien sind nicht als problemlos anzusteuern Stufen, sondern als ineinander übergehende Kontinua anzusehen [113,147,158]. Atemdepression bis zur Apnoe und der Verlust von Schutzreflexen können deshalb prinzipiell während jeder Analgesedierung auftreten [113,147,158,159]. Davon unabhängig bestehen auch bei elektiven Analgesedierungen die „normalen“ Risiken der Analgesedierung wie respiratorische Komplikationen (Hypoventilation, Laryngospasmus, Atemwegsverlegung) und Kreislaufkomplikationen (arterielle Hypo- oder Hypertonie, Brady- oder Tachykardie). Diese erfordern gegebenenfalls ein rasches und konsequentes intensivmedizinisches Handeln. Demzufolge müssen die ausführenden Ärzte hinreichende Kenntnisse und Übung im Atemwegs- und Kreislaufmanagement sowie der kardiopulmonalen Reanimation besitzen [160].

Die Bedeutung der Einhaltung von Sicherheitsstandards bei der Analgesedierung zeigen 2 Arbeiten von Cotè et al. [40,44]. Bei 95 zur Analgesedierung assoziierten Zwischenfällen (davon 51 tödlich, 9 Überlebende mit permanenten neurologischen Defiziten) waren in allen Fällen teils gravierende Abweichungen von aus der Anästhesie bekannten Standards feststellbar. Mehr als 80% der Komplikationen gingen von respiratorischen Problemen aus, die in diesem Zusammenhang wohl als durch zeitnahes und suffizientes Management prinzipiell beherrschbar bezeichnet werden müssen. Zudem bestanden erhebliche Mängel im Atemwegsmanagement und der Therapie kardiozirkulatorischer Probleme. Fehlende oder insuffiziente Überwachung sowie Durchführung der Analgesedierung außerhalb des Krankenhauses erhöhten das Risiko. In einer weiteren Publikation vom selben Autor wurden medikamentöse Risikofaktoren für Komplikationen bei der Analgesedierung analysiert. Zwischenfälle traten unabhängig von der Art und Verabreichung des Medikaments, aber gehäuft bei Verwendung von 3 oder mehr Substanzen auf. Die Autoren empfahlen prolongierte Nachbeobachtungszeiten bei Verwendung von Medikamenten mit längeren Halbwertszeiten [40]. In einer nicht auf Kinder mit onkologischer Grunderkrankung beschränkten Analyse wurden mehr als 30000 außerhalb der Intensivstation bzw. des OPs durchgeführte Analgesedierungen auf das Auftreten von Zwischenfällen untersucht [37]. Etwa 80% der Analgesedierungen betrafen Patienten der ASA Stadien

I oder II. Neben Propofol waren Midazolam und Ketamin die am häufigsten zur Analgosedierung verwendeten Medikamente. Die Nebenwirkungsrate betrug 5,3%, hierunter eine kardiopulmonale Reanimation nach Bronchoskopie, eine schwere Aspiration, 8 Krampfanfälle, 11 Fälle von Stridor und 13 Fälle von Laryngospasmus. Todesfälle wurden nicht beobachtet. Bei einer von 89 Analgosedierungen waren Änderungen der geplanten Therapie, wie medikamentöse Antagonisierung, Ruf eines Anästhesisten, Beutelbeatmung, Intubation oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes nötig. Damit unterstreicht auch diese Studie die Forderung nach Einsatz von qualifiziertem Personal, das Komplikationen rasch antizipieren und adäquat behandeln kann [37]. Zusammenfassend ist das von uns praktizierte Verfahren zur rechtlich und medizinisch sicheren Durchführung von Prozeduren unter Analgosedierung geeignet und gewährleistet die Schmerzfreiheit bei invasiven Eingriffen.

### **6.3. Aufnahmen aus vitaler Indikation**

Die Mortalität auf Kinderintensivstationen wird in Abhängigkeit von den Charakteristika der betreuten Patienten mit etwa 5% – 12% der Behandlungsfälle angegeben [84,85,88,161]. Eine Vielzahl von Studien zeigt eine im Vergleich hierzu höhere Mortalität bei intensivtherapiepflichtigen pädiatrisch-onkologischen Patienten [47,48,89,108]. In der vorliegenden Analyse wurden die klinischen Verläufe von 72 pädiatrisch-onkologischen Patienten (88 Aufnahmen), die aufgrund vitaler Komplikationen auf der Kinderintensivstation behandelt wurden, untersucht. 33 Patienten verstarben während des Aufenthaltes auf der KITS. Damit betrug die auf Patienten bzw. Behandlungsfälle bezogene Mortalität auf der KITS 46% bzw. 38%. Vergleichbare Werte für die Mortalität intensivtherapiepflichtiger pädiatrisch-onkologischer Patienten zwischen 5% und 55% wurden auch von anderen Autoren berichtet [85,107,162]. Allerdings sind die Ergebnisse der wenigen zu diesem Thema vorliegenden Analysen aus verschiedenen Gründen nur eingeschränkt vergleichbar. Insbesondere unterscheiden sich die untersuchten Patienten erheblich in ihrem Risikoprofil. In einigen Untersuchungen wurden postoperativ aufgenommene und kurzfristig nachbeatmete Patienten eingeschlossen [47,107]. Dies führt aufgrund der sehr guten Behandlungsergebnisse in dieser Patientengruppe zu höheren Überlebensraten. Im Gegensatz hierzu ist der Einschluss von Patienten nach allogener

Stammzelltransplantation aufgrund deren erhöhter Mortalität mit einer Verschlechterung der Behandlungsergebnisse assoziiert [62,67]. Patienten, die im engen zeitlichen Abstand zur Diagnose der onkologischen Grunderkrankung intensivmedizinisch betreut werden müssen, haben im Vergleich zu im späteren Krankheitsverlauf behandelten Patienten eine geringe Mortalität [84,106]. Deshalb wirkt sich der verschieden hohe Anteil der im frühen Krankheitsverlauf aufgenommenen Patienten in den einzelnen Studien auf die Gesamtmortalität aus. Zudem wird die Sterblichkeit auf der Intensivstation von den Aufnahme- bzw. Verlegungsindikationen der jeweiligen Einrichtung beeinflusst.

6 Monate nach Aufnahme auf der KITS waren insgesamt 35 Patienten und am Ende des gesamten Follow-up 40 Patienten verstorben. Entsprechend den Ergebnissen von Pound et al. bzw. Volakli et al. waren bei den 7 nach der Entlassung von der KITS verstorbenen Patienten die Todesursache nicht in Komplikationen der Intensivmedizin, sondern im Vorliegen chronischer Erkrankungen, in diesem Fall dem Fortschreiten der onkologischen Grunderkrankung selbst zu sehen [81,125]. Es ist nicht auszuschließen, dass das Risiko eines Rezidives bzw. Tumorprogresses durch die infolge der Notwendigkeit der Intensivtherapie entstehenden Verzögerungen des onkologischen Therapieplanes erhöht wird. Aus diesem Grund sollte eine frühest mögliche Fortsetzung der onkologischen Therapie unter Umständen auch unter laufender Intensivtherapie angestrebt werden. Ein derartiges Vorgehen bedarf einer engen Abstimmung von pädiatrischer Onkologie und Intensivmedizin.

### **6.3.1. Frühe Komplikationen**

32% der Aufnahmen aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen erfolgten innerhalb von 28 Tagen nach Diagnose der onkologischen Grunderkrankung (Aufnahmen bei frühen Komplikationen). Betroffene Patienten hatten eine kürzere Verweildauer, einen niedrigeren PRISM Score, eine geringere Anzahl von Organversagen und ein besseres Überleben auf der KITS (1 Todesfall auf der KITS), als im späteren Krankheitsverlauf aufgenommene Patienten. Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer Analyse, die den Verlauf von 13 vor Beginn der Chemotherapie und 35 später auf einer KITS behandelten pädiatrisch-onkologischen Patienten untersuchte, berichtet [84]. Von den früh im Krankheitsverlauf aufgenommenen Patienten verstarb 1 Patient auf der Intensivstation, während 34% der im späteren Krankheitsverlauf behandelten Patienten

die Intensivtherapiepflichtigkeit nicht überlebten. Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit waren der PRISM Score und die Anzahl der Organversagen bei den zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf aufgenommenen Patienten niedriger, als in der Vergleichsgruppe.

Frühe onkologische Notfälle umfassen unter anderen das Tumor-Lyse-Syndrom, das Leukostasesyndrom, Tumormasseneffekte, Infektionen und Blutungen [163,164]. Das Tumor-Lyse-Syndrom und das Leukostasesyndrom zählten in der vorliegenden Untersuchung als typische Hyperleukozytose assoziierte Probleme zu den Hauptaufnahmeindikationen von innerhalb von 28 Tagen nach Diagnosestellung intensivmedizinisch behandelter Patienten. Da diese Komplikationen eine besondere intensivmedizinische Herausforderung darstellen, werden sie im folgenden Abschnitt gesondert diskutiert.

### **Tumor-Lyse-Syndrom und Leukostasesyndrom**

14/ 100 (14%) der zwischen 1998 und 2012 im UK Halle aufgenommenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter Leukämie hatten zum Zeitpunkt der Diagnose eine Hyperleukozytose (Leukozyten > 100 GPT/l). Von diesen wurden 6 mittels Leukapherese oder Austauschtransfusion behandelt. Schwere Komplikationen oder Todesfälle traten nicht auf.

Laut Literatur weisen zwischen 5% und 22% der Kinder mit akuter Leukämie zum Diagnosezeitpunkt eine Hyperleukozytose auf [165,166]. Insbesondere bei der Akuten Myeloischen Leukämie, seltener bei der Akuten Lymphoblastischen Leukämie ist das Risiko des Auftretens des leukämischen Früh Todes, des Leukostasesyndroms bzw. des Tumor-Lyse-Syndroms erhöht [167-172]. In einer mehr als 900 Kinder umfassenden Analyse der AML-BFM 93 und AML-BFM 98 Therapiestudien war die Sterblichkeit bei initialen Leukozytenzahlen von >100 GPT/ l erhöht und mit 16,9% am höchsten bei einer Leukozytenzahl > 200 GPT/ l [168]. Von den 32 innerhalb der ersten 15 Tage nach Diagnose verstorbenen Kindern wurden bei 23 (72%) Leukostase bzw. Blutungskomplikationen als Todesursache angegeben. 17/ 32 (53%) Kinder hatten initiale Leukozytenzahlen > 100 GPT/ l. Die Autoren sahen im Erfahrungszuwachs im Management der Hyperleukozytose eine Ursache für den Rückgang der Mortalität im berichteten Vergleich beider Therapiestudien (AML-BFM 93 vs. AML-BFM 98) und in der Leukapherese bzw. der Austauschtransfusion mögliche Therapieoptionen.

Gleichzeitig wurde auf technische und personelle Probleme hingewiesen und die Verlegung in ein Zentrum mit entsprechender Erfahrung befürwortet [168]. Eine weitere Studie analysierte den klinischen Verlauf von 178 innerhalb eines Zeitraumes von 40 Jahren in einer nordamerikanischen Klinik behandelten Kinder mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie und initialen Leukozytenzahlen  $> 200 \text{ GPT/l}$  [172]. 7 Kinder verstarben innerhalb von 14 Tage nach Diagnose. 16 Patienten hatten neurologische Komplikationen, hierunter waren 4 Kinder mit Hirnblutungen. Bei 11 Kindern wurde ein pulmonales Leukostasesyndrom diagnostiziert.

Die im Rahmen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in Deutschland, Österreich und der Schweiz initiierten Therapiestudien enthalten detaillierte Richtlinien zur Prophylaxe und Therapie von Hyperleukozytose assoziierten Komplikationen. Die Umsetzung bedarf einer intensiven Überwachung, aber in der Mehrzahl der Fälle keiner speziellen intensivmedizinischen Betreuung. Die Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation kann notwendig werden, wenn das individuelle Risiko für Komplikationen als hoch eingeschätzt wird, im Rahmen der Grunderkrankung bzw. deren Therapie vital bedrohliche Komplikationen eintreten oder risikoreiche therapeutische Maßnahmen wie Leukapherese oder Austauschtransfusion erforderlich sind.

Das Tumor-Lyse-Syndrom entsteht in der Folge des spontanen oder therapieinduzierten Zerfalls von Tumorzellen. Es wird vor allem bei Lymphomen und Leukämien in der Phase nach Beginn der Chemotherapie beobachtet, kann aber prinzipiell bei jeder malignen Erkrankung und bereits vor Beginn der antineoplastischen Therapie auftreten [173,174]. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit hoher Tumormasse, die an Tumoren mit hoher Wachstumsgeschwindigkeit und starker Sensibilität gegenüber (Chemo)Therapie erkrankt sind [173]. Bei akuten hyperleukozytären Leukämien ist das Risiko des Auftretens eines Tumor-Lyse-Syndroms nicht nur von der absoluten Zellzahl, sondern auch von der Tumorbilologie abhängig. Laborchemisch manifestiert sich das Tumor-Lyse-Syndrom durch Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hypokalziämie, klinisch in renalen (Uratnephropathie, Nephrokalzinose, Niereninsuffizienz), kardialen (Rhythmus- und Kontraktilitätsstörungen) und neurologischen (Parästhesien, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche) Symptomen. Durch die Freisetzung prokoagulatorischer Substanzen beim Zerfall von Tumorzellen können schwerwiegende Gerinnungsstörungen (Blutung, Thrombose, Verbrauchskoagulopathie) auftreten [171,172,175,176]. Prophylaxe und Therapie des

Tumor-Lyse-Syndroms umfassen die langsame Reduktion der Tumorlast unter engmaschiger klinischer und laborchemischer Überwachung, eine ausreichende Hydrierung, die Senkung erhöhter Harnsäurespiegel und eine Harnwegsalkalisierung zur Prävention der Uratnephropathie.

Das Leukostasesyndrom beschreibt Störungen im Bereich der Mikrozirkulation, die zum „Sludging“ der Blasten in der Endstrombahn mit Ischämie, Endothelschaden, Funktionsverlust oder Blutung führen können [172,177-179]. Autoptische Studien haben gezeigt, dass vor allem Hirn, Lunge und Herz betroffen sind [178,180]. Das Leukostasesyndrom wird bei der Akuten Myeloischen Leukämie vor allen bei Werten  $> 100$  GPT/ l und bei der Akuten Lymphoblastischer Leukämie  $> 200$  GPT/ l gesehen, kann bei einigen Unterformen der Akuten Myeloischen Leukämie aber auch bei vergleichsweise niedrigen Zellzahlen auftreten, [178,181,182]. Klinische Zeichen sind pulmonale und neurologische Symptome, wie Tachydyspnoe, Sauerstoffbedarf, Krampfanfälle, Synkopen, Seh- und Bewusstseinsstörungen. In einer Studie, die über 2000 pädiatrische Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Lymphoblastischer Leukämie einschloss, hatten 3,6% der Kinder mit Leukozytenzahlen  $< 400$  GPT/ l und 17,9% der Kinder mit Leukozytenzahlen  $> 400$  GPT/ l neurologische Auffälligkeiten. Hirnblutungen wurden ausschließlich bei Patienten mit Leukozytenwerten  $> 400$  GPT/ l beobachtet [172].

Der Einfluss der durch Austauschtransfusion bzw. Leukapherese möglichen schnellen Reduktion leukämischer Blasten auf den Verlauf von Tumor-Lyse-Syndrom, Leukostasesyndrom, das Risiko des leukämischen Früh Todes bzw. die Langzeitprognose ist umstritten. Eguiguren et al. berichteten über 64 Kinder mit hyperleukozytärer Akuter Lymphoblastischer Leukämie [171]. 20 dieser Kinder erhielten eine Leukapherese, die zu einer mittleren Reduktion der initialen Zellzahl um 62% führte [171]. Ein Vorteil der Leukapherese konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden, wobei apheresierte Patienten höhere initiale Leukozytenwerte aufwiesen. Maurer et al. berichteten über das initiale Management bei 124 Kindern mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie und initialen Leukozytenzahlen  $> 200$  GPT/ l [183]. 19 Patienten erhielten eine Leukapherese. Die Autoren sahen einen möglichen Vorteil der Leukapherese bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und ausgeprägter Hyperurikämie. Bunin et al. analysierten 35 Patienten mit hyperleukozytärer Leukämie, von denen 12 mittels Austauschtransfusion und 23 durch Leukapherese behandelt wurden [184]. In dieser Untersuchung waren beide Verfahren gemessen an der



prozentualen Reduktion der Leukozytenzahlen äquivalent. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Strauss et al. berichteten über die Austauschtransfusion bei 2 Kindern mit hyperleukozytärer Akuter Myeloischer Leukämie [185]. Bei beiden Kindern wurde das doppelte Körperblutvolumen ausgetauscht. Die Prozeduren verliefen komplikationslos, ein Kind verstarb jedoch 4 Tage nach Diagnosestellung. In einer weiteren Analyse wurden 68 Patienten mittels Leukapherese, 26 durch Austauschtransfusion behandelt. Da die Mehrzahl der Komplikationen bei Diagnosestellung bestand, bzw. sehr früh auftrat, war ein Einfluss der zytoreduktiven Verfahren auf diese Parameter nicht eruierbar [172]. Chen et al. fanden trotz Verzichts auf die Leukapherese keinen Unterschied im langfristigen Überleben zwischen Kindern mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie mit und ohne Hyperleukozytose, wenn die Chemotherapie unmittelbar nach der Diagnosestellung begonnen wurde [186]. In einer 20 Studien und über 1000 Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie einschließenden Metaanalyse sahen die Autoren keinen signifikanten Einfluss der Leukapherese auf die Häufigkeit des leukämischen Früh Todes [187]. Eine Untersuchung von 53 erwachsenen Patienten mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie und Hyperleukozytose zeigte dagegen ein signifikant verringertes Risiko des leukämischen Früh Todes bei den 25 mittels Leukapherese behandelten Patienten. Die Gesamtprognose der Patienten unterschied sich allerdings nicht zwischen beiden Gruppen [188]. Diese Aussage wird von anderen Autoren bestätigt [189-191].

Leukapherese und Austauschtransfusion sind geeignete Verfahren zur Reduktion der Tumorlast bei Patienten mit hyperleukozytärer Leukämie. Pädiatrische Intensivstationen können beide Verfahren aufgrund ihrer Expertise im Volumen- und Kreislaufmanagement und der Behandlung von Gerinnungs- und Kreislaufkomplikationen effektiv unterstützen. Die Durchführung dieser Prozeduren bedarf einer strengen Indikationsstellung und einer engen Kooperation von pädiatrischer Onkologie und Intensivmedizin.

### **6.3.2. Bedeutung von Scoring Systemen**

Scoring Systeme geben auf Grundlage mehr oder weniger objektiver, zu einem bestimmten Zeitpunkt erhobener Daten Auskünfte über eine statistische Prognose (prognostische Scores) bzw. beschreiben Zustandsänderungen dieser Daten im

zeitlichen Verlauf (Verlaufsscores) [99]. Konkrete Prognosen für individuelle Patienten sind hieraus nicht ableitbar. Aus der Erwachsenenmedizin sind eine Vielzahl von Scoring Systemen für die Intensivmedizin bekannt [192-199]. Auch für die Pädiatrie stehen entsprechende, teils abgeleitete, teils ausschließlich für das Fachgebiet entwickelte Scoring Systeme zur Verfügung [48,80,84,87,200]. Im Gegensatz zur Intensivmedizin bei Erwachsenen spielen Scoring Systeme in der pädiatrischen Intensivmedizin mit wenigen Ausnahmen (z.B. GCS) eine untergeordnete Rolle. Mögliche Ursachen sind die große Variabilität physiologischer Messgrößen bei Kindern und Jugendlichen und technische Schwierigkeiten bei der Erfassung invasiv zu messender Parameter. Die technischen Schwierigkeiten beruhen auf der insbesondere bei kleineren bzw. unkooperativen Kindern erschwerten praktischen Umsetzbarkeit, des aufgrund geringer Fallzahlen vergleichsweise schlechteren Trainingszustandes des Personals sowie der mangelnden Verfügbarkeit passender Messsysteme.

Der auch von anderen Autoren verwendete PRISM Score umfasst 14 physiologische Variablen [83,88,128,201]. Eine Reihe von Autoren bezieht sich auf eine Erweiterung des PRISM Score, den PRISM III Score [62,85]. Dieser schließt die Grunderkrankung, u.a. auch eine eventuelle onkologische Grunderkrankung in die Kalkulation der prognostizierten Mortalität ein [103]. Der PRISM III Score ist allerdings im Gegensatz zum PRISM Score lizenzpflichtig und nicht frei verfügbar. Andere Autoren nutzten den „Physiologic Stability Index – PSI“, den „Therapeutic Intervention Score - TISS“, den „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2 – APACHE 2 Score“, bzw. selbst entwickelte Scoring Systeme, wie den von Meyer et al. vorgestellten „Risk of Mortality in Pediatric Cancer Patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit Score“ [48,80,84,87,200]. In der Mehrzahl der Untersuchungen wird ein erhöhter Risikoscore Wert für Patienten gefunden, die im Verlauf auf der Intensivstation versterben müssen.

Bei allen aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen auf die Kinderintensivstation verlegten pädiatrisch-onkologischen Patienten wurde in vorliegender Untersuchung der PRISM Score innerhalb der ersten 24 Stunden nach Übernahme (PRISM 24) erhoben. Dieser war bei auf der Kinderintensivstation verstorbenen Patienten signifikant höher als der PRISM Score der lebend von der KITS entlassener Behandlungsfälle ( $12,3 \pm 8,2$  versus  $6,5 \pm 7,1$ ). Dies entspricht den von anderen Autoren berichteten Ergebnissen. So fanden Ben Abraham et al. bzw. Dursun et al. PRISM Score Werte von  $6,6 \pm 1,3$  bzw.  $9,4 \pm 5,7$  bei lebend von der ITS verlegten Patienten und von  $15,2 \pm$

3,0 bzw.  $16,4 \pm 5,3$  bei pädiatrisch-onkologischen Patienten, die auf der Intensivstation verstarben [85,88].

Aus dem PRISM Score lässt sich mittels eines mathematischen Algorithmus die Wahrscheinlichkeit des Versterbens berechnen. Die nach dieser Methode berechnete Mortalität war für die in der vorliegenden Analyse untersuchten Patienten deutlich geringer, als die tatsächlich beobachtete. Eine Unterschätzung der beobachteten Mortalität durch den PRISM Score wurde auch von anderen Autoren berichtet [62,83,108,124]. Beispielsweise berichteten van Veen et al. bei einer aus dem PRISM Score berechneten Mortalität von 1%, 3%, 8%, 17%, 42% und 75% eine tatsächliche Mortalität von 0%, 36%, 25%, 57%, 100% und 80% [108]. Die Gründe für die Diskrepanz zwischen vorhergesagter und beobachteter Mortalität finden sich im Aufbau des PRISM Score und dem typischen Krankheitsverlauf betroffener Kinder. Der Großteil der Patienten wird von der onkologischen Allgemeinstation bzw. kooperierenden Krankenhäusern übernommen und ist damit vorbehandelt [99]. Da sich ein wesentlicher Teil des PRISM Score auf relativ einfach zu beeinflussende physiologische Variablen stützt, führen Vorbehandlungen in der Regel zu einem prognostisch günstiger erscheinendem PRISM Score Wert mit entsprechender Unterschätzung der Mortalität [99]. Bei der Interpretation des PRISM Score muss auch berücksichtigt werden, dass die zugrundeliegenden Daten zu Beginn der 1980er Jahren erhoben wurden und die Fortentwicklung der pädiatrischen Intensivmedizin nicht einbeziehen konnten [202].

Zudem diskriminierte der PRISM Score in der vorliegenden Analyse schlecht zwischen Patienten, die die Intensivpflichtigkeit überlebten und denen, die verstarben. Analog zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen überlebten Patienten mit vergleichsweise hohen PRISM Score Werten, während bei einem PRISM Score  $< 6$  noch 7 von 40 betroffenen Patienten verstarben [108].

Der PRISM Score unterschätzt auch die Mortalität bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation [108,110,203]. Ursachen hierfür sind neben den oben genannten Gründen die fehlende Berücksichtigung von transplantationsspezifischen Risikofaktoren wie das Vorliegen einer Infektion, einer „Graft versus Host Disease“ oder einer makroskopischer Blutung. Schneider et al. entwickelten einen auf Kinder nach allogener Stammzelltransplantation zugeschnittenen Score (O-PRISM Score), der neben dem traditionellen PRISM Score auch die 3 genannten Kriterien einschließt

[111]. Das Vorliegen einer Infektion wird über die Höhe des CRP Wertes definiert. Der O-PRISM Score wurde auch von anderen Autoren geprüft. So fanden Cheuk et al. einen medianen O-PRISM Score von 6 bei überlebenden und von 19 ( $p < 0,01$ ) bei nicht überlebenden intensivtherapiepflichtigen Patienten nach Stammzelltransplantation [204]. Im Gegensatz hierzu waren in der vorliegenden Untersuchung die O-PRISM Werte bei den auf der Intensivstation verstorbenen Patienten nach allogener Stammzelltransplantation geringfügig niedriger als bei den entsprechenden überlebenden Patienten. Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Eine mögliche Ursache könnte die geringe Anzahl der unter dieser Fragestellung eingeschlossenen Patienten sein. Des Weiteren erfolgten 7/ 21 (33%) der Aufnahmen mehr als 1 Jahr nach allogener Stammzelltransplantation. Damit war der zeitliche Abstand zur Transplantation so groß, dass die Spezifika des O-PRISM Score nicht mehr griffen. Der O-PRISM Score, der spezifische Komplikationen vor allem in der ersten Phase nach Transplantation erfasst, konnte in der vorliegenden Untersuchung die späteren Probleme allogener transplantierte pädiatrisch-onkologischer Patienten nicht effektiv abbilden.

Ha et al. fanden bei Nutzung des für die Anwendung in der Erwachsenenintensivmedizin entwickelten SOFA („Sequential Organ System Failure“) Score eine gute Korrelation des Überlebens mit Verbesserung der Score Werte innerhalb der ersten 3 Behandlungstage [109]. 18,5% der Patienten mit Verbesserung und 88% der Patienten mit Verschlechterung der Score Werte verstarben. Zudem waren Verbesserungen von respiratorischen Parametern mit einer höheren Überlebensrate assoziiert. Zu identischen Aussagen hinsichtlich der prognostischen Bedeutung respiratorischer Parameter kam eine Analyse des intensivmedizinischen Verlaufs von pädiatrisch-onkologischen Patienten mit ARDS [205]. Diese Aussagen decken sich mit der simplen klinischen Erfahrung, dass Patienten die schnell auf intensivmedizinische Maßnahmen ansprechen in der Regel eine günstigere Prognose aufweisen als Non-Responder.

Obwohl die PRISM Score Werte verstorbener Patienten die Werte der Überlebenden überstiegen, waren bei der Aufnahme erhobene PRISM bzw. O-PRISM Score Werte in der vorgelegten Untersuchung keine geeignete Grundlage zur Abschätzung der Prognose. Hierfür scheinen das klinische Ansprechen auf intensivmedizinische Maßnahmen und das Ausbleiben weiterer Komplikationen, insbesondere additiver Organversagen wichtiger zu sein, als am ersten Behandlungstag erhobene (O)-PRISM Score Werte.

### 6.3.3. Risikofaktoren für pädiatrisch-onkologische Patienten

#### Bedeutung von Infektionen

47% der Patienten mit vital bedrohlichen Komplikationen wurden aufgrund von Infektionen auf die KITS verlegt. Bei 58% der Behandlungsfälle wurde eine Sepsis diagnostiziert. Das Risiko eine schwere Infektion, eine Sepsis oder einen septischen Schock zu entwickeln ist bei pädiatrisch-onkologischen Patienten aufgrund der Immunsuppression, der häufigen und langen Krankenhausaufenthalte und des Vorhandenseins verschiedener invasiver „Devices“ erhöht [77,201]. Singer et al. berichteten eine Sepsisrate von 48,5% bei Einschluss von 68 Patienten [201]. Im Gegensatz zu den Resultaten dieser Gruppe (Mortalität 52% bei Sepsis, Mortalität 17% ohne Sepsis,  $p = 0,044$ ) war das Vorliegen einer Sepsis in der vorliegenden Untersuchung nicht mit einer statistisch signifikanten Erhöhung der Sterblichkeit auf der KITS verbunden. Ursachen für diese Differenz könnten Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientengruppen (bei Singer et al. nur Einschluss von Patienten mit akuter Leukämie, keine Patienten nach allogener Stammzelltransplantation) und die relativ geringe Patientenzahl sein.

Analysen der Ergebnisse der Therapie der (schweren) Sepsis und des septischen Schocks bei Kindern zeigen eine abfallende Sterblichkeit bis zur Jahrtausendwende und seitdem eine in etwa gleichbleibende Mortalität [79,206]. Die gesunkene Sepsissterblichkeit ist auf die Verbesserung des Monitorings, die Aufklärung pathophysiologischer Zusammenhänge und die Implementierung entsprechender Therapiekonzepte, u.a. der Methoden der „Surviving Sepsis Campaign - SSC“ in die klinische Routine zurückzuführen [77,207]. Die Empfehlungen der SSC präferieren eine schnelle und aggressive Behandlung [208,209], nehmen aber keinen Bezug auf spezielle Risikogruppen, wie Patienten mit onkologischer Grunderkrankung.

Die Mehrzahl der Arbeiten, die sich mit der Prognose intensivmedizinisch betreuter Patienten mit pädiatrisch-onkologischer Grunderkrankung auseinandersetzen, berichten über eine hohe Mortalität bei Vorliegen systemischer Infektionen (Abbildung 15), wobei die Mortalität von der Zusammensetzung der Patientengruppe, der Anzahl der untersuchten Patienten, dem Anteil von Patienten mit vorangegangener allogener

Stammzelltransplantation und dem Ausmaß bzw. der Anzahl von Organinsuffizienzen abhängt. Die Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse der Sepsis im Kindesalter ist auch dadurch eingeschränkt, dass potentielle Risikofaktoren bzw. Indikatoren einer klinischen Verschlechterung wie Katecholaminbedarf oder Beatmungspflichtigkeit in der Definition der Sepsis nicht berücksichtigt werden (Tabelle 8). In zwischen 1988 und 2014 publizierten Analysen betrug die Mortalität bei intensivtherapiepflichtigen pädiatrisch-onkologischen Patienten mit Sepsis zwischen 16% und 84% (Abbildung 15) [47,48,62,80-85,87-89,108,124,128,161,201,210]. In der vorliegenden Untersuchung verstarben 45% der Patienten mit Sepsis auf der Kinderintensivstation. Diese Mortalität entspricht der auch von anderen Autoren ermittelten Sepsismortalität bei pädiatrisch-onkologischen Patienten [87,88,201,210]. Allerdings wurden auch deutlich geringe Sterblichkeiten bei Sepsis berichtet. So setzten sich Fiser et al. in einer 13 Jahre umfassenden und 359 auf der Kinderintensivstation behandelte (446 Aufnahmen) Patienten mit onkologischer Grunderkrankung einschließenden Studie mit dem Outcome der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks auseinander [62]. 17% der Behandlungsfälle verstarben. Die Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation betrug 30% und ohne vorangegangene allogene Stammzelltransplantation 12%. Bei tieferer Analyse der Daten zeigt sich, dass vergleichbar mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Untersuchung 64% (68/ 106) der Patienten, die mechanische Beatmung und Katecholamine benötigten auf der Intensivstation verstarben. Der Anteil dieser Patienten an allen Patienten mit Sepsis war mit 24% aber wesentlich geringer [62]. Zudem war der Anteil von Patienten mit 2 oder mehr Organversagen als aus der Literatur bekannten Risikofaktor (Tabelle 28) bei den in vorliegender Untersuchung analysierten Behandlungsfällen vergleichsweise hoch. Trotzdem deutet auch die Untersuchung von Fiser et al. darauf hin, dass sich die Prognose der Patienten, die im Rahmen der Sepsis Katecholamine benötigen und beatmet werden müssen, verbessert hat. Die Sterblichkeit dieser Hochrisikogruppe betrug in den 1980er Jahren bis zu 100% [108], während in einer später publizierten Arbeit vergleichbar den Ergebnissen von Fiser et al. und den hier gezeigten Daten eine Mortalität von 46% gefunden wurde [62,124]. Unabhängig davon bleiben die Sepsis und der der Kombination von Sepsis, Katecholaminbedarf und Beatmungspflichtigkeit im Prinzip gleichzusetzende septische Schock lebensgefährliche Komplikationen, die rasch erkannt und entschlossen behandelt werden müssen [62,208,211]. Bei leitliniengerechter Behandlung kann die Letalität deutlich gesenkt werden.

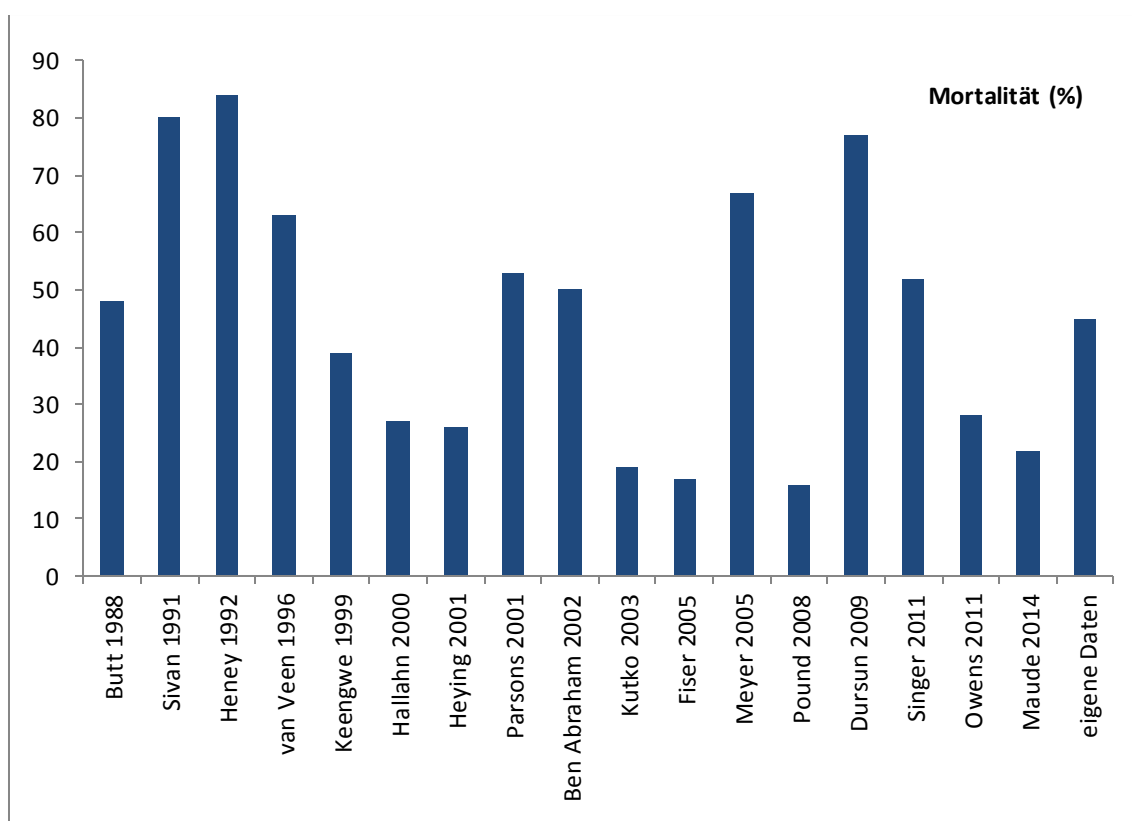


Abbildung 15: Sterblichkeit Sepsis

Die Abbildung gibt die in verschiedenen Analysen [47,48,62,80-85,87-89,108,124,128,161,201,210] (Erstautor und Erscheinungsjahr der Publikation siehe X-Achse) für pädiatrisch-onkologische Patienten mit Sepsis angegebene Mortalität wieder. Der Balken „eigene Daten“ (rechts außen) gibt die Ergebnisse der vorliegenden Analyse wieder.

Abbildung 15 zeigt die aus 17 zwischen 1988 und 2014 publizierten Studien ermittelte Mortalität intensivtherapiepflichtiger pädiatrisch-onkologischer Patienten mit Sepsis. Alle Studien mit einer Mortalität < 30% wurden im Jahr 2000 bzw. danach publiziert [62,81-84,124,161], die höchsten Mortalitätsraten finden sich in Publikationen aus den Jahren 1991 und 1992 [48,89]. Bei der Analyse der Daten ist weiterhin auffallend, dass die Sterblichkeit bei Sepsis bzw. septischen Schock in den 4 Studien, die jeweils mehr als 100 Patienten einschlossen mit 22%, 58%, 17% und 27% relativ gering war [62,82,124,128,210], während die entsprechende Mortalität bei Einschluss von weniger als 50 Patienten mit 70%, 67%, und 26% angegeben wurde [80,84,85].

Der mit etwa 50% der Fälle zunächst niedrig erscheinende Anteil von Patienten mit Erregernachweisen an den Behandlungsfällen mit Sepsis entspricht den Ergebnissen anderer Untersuchungen [62,71,201]. Die Mehrzahl der in der pädiatrischen Onkologie auftretenden Infektionen wird erfolgreich im kideronkologischen Bereich therapiert [71,76,77,212]. Demzufolge sind die im Verlauf intensivtherapiepflichtig werdenden Patienten in der Regel antibiotisch vorbehandelt. In der Mehrzahl positiver Blutkulturen werden Gram-positive Bakterien, vor allem Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) nachgewiesen. Diese sind häufig zu „Devices“ wie Broviac oder Hickham Katheter assoziiert [77,213]. Der septische Schock wird eher durch Gram-negative Bakterien hervorgerufen [77,213]. Pilze sind bei pädiatrisch-onkologischen Patienten mit klinischen Infektionszeichen nicht selten nachweisbar. Die Sterblichkeit der durch Pilze verursachten Sepsis ist hoch [62,79].

Bei einer Patientin mit Sepsis wurden multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) nachgewiesen. MRGN werden in und außerhalb von Krankenhäusern mit steigender Frequenz gefunden [214,215]. Bei erwachsenen Patienten mit maligner Grunderkrankung ist das Auftreten von durch multiresistente Erreger bedingten Sepsisfällen mit einer Erhöhung von Krankenhausverweildauer, Kosten und Sterblichkeit assoziiert [214,216]. Häusler et al. fanden bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung und Nachweis von MRGN in der Blutkultur ebenfalls eine längere Krankenhausverweildauer, sowie einen größeren Anteil von beatmungspflichtigen Patienten, aber keine erhöhte Mortalität [214]. Studien bei nicht an Krebs erkrankten Patienten haben gezeigt, dass die Sterblichkeit von MRGN verursachter Infektionen nur dann höher ist, wenn die Erreger gegen die initial verabreichten Antibiotika resistent sind [217]. Da nicht alle Kinder mit febriler Neutropenie unter diesem Gesichtspunkt mit Reserveantibiotika behandelt werden können, sollte ein mikrobiologisches Screening, wie vom „Robert Koch Institut“ für die Neonatologie empfohlen, diskutiert werden [218].

In der vorliegenden Analyse war das Vorliegen einer Sepsis vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren kein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben auf der Intensivstation [62]. Die Mortalität wurde maßgeblich durch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Organversagen und vorangegangener allogener Stammzelltransplantation bestimmt. In einer Analyse der Sepsisepidemiologie in 5 Bundesstaaten der USA war die Sterblichkeit bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung und Sepsis gegenüber Kindern ohne vorbestehende Komorbidität erhöht [79]. Dies galt



jedoch nicht im Vergleich zu Kindern mit nichtmalignen chronischen Grunderkrankungen. Die Sterblichkeit war weniger vom Vorliegen einer Sepsis, sondern wie auch in der vorliegenden Arbeit von der Anzahl der Organversagen abhängig [79]. Eine 553 intensivmedizinisch behandelte pädiatrische Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie einschließende retrospektive und multizentrische Studie fand keinen Unterschied der Sepsis assoziierten Mortalität im Vergleich zu zeitgleich behandelten Patienten ohne onkologische Grunderkrankung [82]. Auch in dieser Analyse waren Mortalität und Anzahl der Organversagen korreliert [82]. Die Anzahl der Organversagen und das Ausmaß der Organdysfunktion kann prinzipiell durch zeitgerechte und adäquate Therapien positiv beeinflusst werden. Dies ist nicht nur für Kinder mit Komorbiditäten, z.B. mit malignen Grunderkrankungen, sondern für die gesamte Pädiatrie bedeutsam. Kutko et al. konnten zeigen, dass sich die Mortalität des septischen Schocks zwischen Patienten mit und ohne onkologische Grunderkrankung nicht wesentlich unterscheidet [83]. In dieser Analyse war die Prognose nicht durch eine eventuelle, vorbestehende onkologische Grunderkrankung, sondern durch das Ausmaß des Organversagens und vorangegangene allogene Stammzelltransplantationen bestimmt. Bei den verstorbenen Patienten bestand neben dem septischen Schock auch ein Multiorganversagen [83].

Zusammenfassend zeigt diese Diskussion, dass Sepsis kein Risikofaktor per se für das Versterben kideronkologischer Patienten auf der pädiatrischen Intensivstation ist. Die Sepsis und der septische Schock sind gefährliche, aber erkenn- und behandelbare Komplikationen [219]. Die Prognose von Patienten mit Sepsis wird unabhängig vom Vorliegen einer onkologischen Grunderkrankung durch das möglicherweise begleitende Multiorganversagen bestimmt.

### **Erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen**

Als erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen wurden in Übereinstimmung mit der Literatur die Organfunktionen ersetzenden bzw. stützenden Verfahren Beatmung, Katecholaminverabreichung und Dialyse bezeichnet [81]. In der vorliegenden Arbeit war die Mortalität mit der Anzahl der eingesetzten erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen assoziiert. Eine der Kernkompetenzen der pädiatrischen Intensivmedizin - die Prophylaxe und Therapie des drohenden, beginnenden oder manifesten Organversagens - gewinnt vor diesem Hintergrund eine besondere Bedeutung.

Infektionen und pulmonale Komplikationen waren bei den untersuchten Patienten wie auch in der Literatur die häufigsten Gründe für Verlegungen pädiatrisch-onkologischer Patienten auf die Kinderintensivstation [47,52,84,85,88,161,204,220]. Der Anteil der Aufnahmen wegen respiratorischer Komplikationen erscheint in der vorliegenden Analyse methodenbedingt vergleichsweise gering. 25 wegen respiratorischer Probleme übernommene Behandlungsfälle wurden bei Übernahme nicht als vital bedroht eingeschätzt und dementsprechend als Monitoring-Patienten klassifiziert. Eine vergleichbare Kategorie wird von anderen Autoren nicht verwendet. Englischsprachige Publikationen fassen nicht zur postoperativen Betreuung oder zur Durchführung von Prozeduren durchgeführte Verlegungen auf die KITS häufig in der Kategorie „medical“ zusammen. Damit werden in einigen Fällen vital bedrohliche Komplikationen nur ungenügend von vergleichsweise harmlosen, aber zur Verlegung auf eine KITS führenden Komplikationen differenziert. Der Einschluss von Behandlungsfällen mit nicht vital gefährdenden Komplikationen hat entsprechenden Einfluss auf das Behandlungsergebnis und erklärt die sehr gute Prognose intensivtherapiepflichtiger pädiatrisch-onkologischer Patienten in einigen Untersuchungen. Ein weiterer methodischer Grund ist, dass nur eine Aufnahmeindikation je Behandlungsfall definiert werden konnte. Kinder mit respiratorischen Komplikationen bei Sepsis oder pulmonaler Infektion wurden zur Infektionsgruppe gezählt und verringerten in unserer Analyse rechnerisch den Anteil der wegen respiratorischer Probleme aufgenommenen Patienten. Vorangehende Publikationen haben gezeigt, dass pulmonale Probleme oft durch Infektionen bedingt sind, bzw. durch diese verschlechtert werden. So hatten in der Analyse von Faraci et al. 14/ 22 (64%) der wegen respiratorischer Probleme aufgenommenen Patienten auch eine pulmonale Infektion [52].

Bei 53% der aus vitaler Indikation aufgenommenen Behandlungsfälle bestand zu Beginn oder im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie eine akute respiratorische Insuffizienz. Diese wurde als ARDS bzw. ALI klassifiziert. Die im Jahr 2010 eingeführten „Berlin Definition“ des akuten Atemversagens wurde aufgrund des gewählten Untersuchungszeitraumes und entsprechend den bisher vorgelegten Analysen zum Thema pädiatrisch-onkologische Patienten auf der Intensivstation nicht verwendet [117,221]. Obwohl die Begriffe ARDS und ALI verschiedene Schweregrade des Lungenversagens charakterisieren, ist deren prognostische Bedeutung analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Analyse vergleichsweise gering [67,222,223]. Die „Berlin Definition“ teilt das respiratorische Versagen entsprechend dem

respiratorischen Quotienten in 3 Gruppen (mild, moderat, schwer) ein. Erste Studien legen nahe, dass die „Berlin Definition“ der respiratorischen Insuffizienz auch für das Kindesalters verwendet werden kann, wobei insbesondere das „schwere“ ARDS mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [222]. Die „Berlin Definition“ sollte in kommenden Studien betreffs der Rolle der respiratorischen Insuffizienz bei intensivtherapiepflichtigen Kindern mit onkologischer Grunderkrankung Berücksichtigung finden [224].

Die in der Analyse gefundene Mortalität von 58% bei beatmeten Patienten deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen [87]. In den letzten 30 Jahren scheint sich die Prognose beatmeter Kinder mit onkologischer Grunderkrankung verbessert zu haben. Butt et al. beschrieben in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts eine Sterblichkeit von 86% bei nicht elektiv beatmeten Patienten mit Leukämie [47]. In einer 1992 publizierten Studie wurde eine Überlebensrate von 30% und in einer 1999 erschienenen Analyse von 42% für beatmete Patienten angegeben [48]. In einer 2014 veröffentlichten Studie fanden die Autoren in einer Gruppe von 347 Behandlungsfällen mit Akuter Myeloischer Leukämie und respiratorischer Insuffizienz eine Mortalität von 31% [82]. Im Gegensatz hierzu berichteten Faraci et al. noch 2013 eine Mortalität von 74% bei beatmeten Kindern mit maligner Grunderkrankung [52].

Die nichtinvasive Atemunterstützung (NIV) könnte ein Schlüssel zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse der respiratorischen Insuffizienz bei pädiatrisch-onkologischen Patienten sein [52,94]. Die Methode findet für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen und in der Neonatologie seit langem Verwendung [225]. Zudem belegen eine Reihe von Veröffentlichungen die positiven Effekte von NIV bei ehemaligen Frühgeborenen mit Bronchiolitis [226,227]. Ergebnisse der Erwachsenenmedizin zeigen eine reduzierte Mortalität, Morbidität, ITS- und Krankenhaus Verweildauer sowie einen verbesserten Gasaustausch, aber auch eine schlechtere Prognose von nach Versagen der nichtinvasiven Beatmung sekundär intubierten im Vergleich zu primär intubierten Patienten [228,229].

Von den untersuchten Patienten erhielten 14 nichtinvasive Atemunterstützung. 5/ 14 (36%) Patienten mussten auch im weiteren Verlauf nicht intubiert werden. Von den 9 sekundär intubierten Patienten verstarben 5, während alle ausschließlich nichtinvasiv beatmeten Patienten überlebten. Zwei Veröffentlichungen aus den Jahren 1995 und 1998 beschreiben den Einsatz von Masken – BIPAP bei Kindern mit akuter

respiratorischer Insuffizienz [230,231]. Die Erfolgsrate der nichtinvasiven Beatmung (Vermeidung der Intubation) betrug 92% und 89%. Bernet et al. fanden bei 42 Kindern mit akuter respiratorischer Insuffizienz einen positiven Einfluss der nichtinvasiven Beatmung bzw. Atemunterstützung auf den Gasaustausch sowie die Herz- und Atemfrequenz [232]. Die Erfolgsrate (keine Intubation nötig) betrug 57%. Ein hoher bzw. ansteigender Sauerstoffbedarf nach Initiierung der nichtinvasiven Beatmung war prädiktiv für das Versagen der Methode. Den Ergebnissen von Bernet et al. entsprechende Resultate und eine Rate sekundärer Intubationen von 23% wurden in einer weiteren, 74 Kinder einschließenden, retrospektiven Analyse beschrieben [233]. Bezüglich der Praktikabilität und Effektivität der nichtinvasiven Beatmung bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung und akuter respiratorischer Insuffizienz sind die Erfahrungen begrenzt. Essouri et al. untersuchten die Anwendbarkeit von nichtinvasiver Beatmung bei Patienten mit verschiedenen Formen des Atemversagens [234]. Die Autoren fanden eine gute technische Umsetzbarkeit und hohe Erfolgsrate. 83 von 114 (73%) Kindern mussten nicht intubiert werden. Das Behandlungsergebnis der Patienten mit onkologischer Grunderkrankung unterschied sich nicht vom Outcome der Patienten mit nichtmaligner Erkrankung. ARDS und fehlende Besserung der pulmonalen Situation während der ersten Behandlungsstunden waren negative Prädiktoren bezüglich des Therapieerfolges (Intubation nicht nötig). Pancera et al. analysierten den Verlauf von 239 pädiatrischen Patienten mit onkologischer Grunderkrankung [96]. 120 dieser Patienten wurden nichtinvasiv, 119 invasiv beatmet. Analog zu unserem Vorgehen wurde nichtinvasives BIPAP eingesetzt. Der Anteil sekundär intubierter Patienten (n = 31) war mit etwa 26% deutlich niedriger als in der vorliegenden Untersuchung. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Initiierung der nichtinvasiven Beatmung intubiert wurden, primär der Gruppe der invasiv beatmeten Patienten zugerechnet wurden. Von den invasiv beatmeten Patienten verstarben 73 (61%), von den nichtinvasiv beatmeten Patienten 27 (23%,  $p < 0,05$ ). In der multivariaten Analyse waren solider Tumor, hoher TISS Score und kardiozirkulatorisches Versagen Risikofaktoren für die Notwendigkeit der Intubation [96].

Beatmungspflichtigkeit aufgrund respiratorischer Komplikationen bzw. Insuffizienz ist mit einer hohen Mortalität korreliert. Es ist unklar, ob die tendenziell günstigere Prognose der mit NIV versorgten Patienten durch einen vorbestehend besseren Gesundheitszustand oder durch Nebenwirkungen der invasiven Beatmung wie

Notwendigkeit der Sedierung, Ventilator assoziierte Pneumonien oder Lungenblutungen bedingt ist.

In der vorliegenden Untersuchung betrug die Mortalität 63% wenn Katecholamine eingesetzt wurden und 13% bei den Behandlungsfällen ohne Katecholamintherapie. Eine erhöhte Sterblichkeit von mit Katecholaminen behandelten pädiatrisch-onkologischen Patienten ist aus der Literatur bekannt [62,81,88,124]. In der ältesten uns zugänglichen Analyse der Behandlungsergebnisse von intensivmedizinisch betreuten Patienten mit onkologischer Grunderkrankung betrug die Mortalität bei Bedarf an kardiozirkulatorischer Unterstützung 84% gegenüber einer Gesamtmortalität von 48% [47]. In einer weiteren Analyse stieg die Mortalität proportional zur Anzahl der verwendeter Katecholamine und erreichte bei Einsatz von 4 Katecholaminen 100% [87]. Kutko et al. fanden eine Mortalität von Patienten im septischen Schock mit Bedarf an 2 oder mehr Katecholaminen von 43% gegenüber einer Mortalität für alle eingeschlossenen Patienten von 13,5% [83].

Die Kombination von Beatmungspflichtigkeit und Katecholaminbedarf stellt einen ungünstigen Prognosefaktor dar [57,62,108]. Die bei Vorliegen dieser Konstellation gefundene Sterblichkeit bei den analysierten Patienten mit Sepsis betrug 69%. Vergleichbare Ergebnisse werden von Fiser et al. berichtet [62]. Bei einer Gesamtmortalität von 17% verstarben 64% der Patienten, die Katecholamine und Beatmung benötigten. Eine Mortalität von 69% wurde in einer weiteren Untersuchung von beatmeten und mit Katecholaminen behandelten Patienten beschrieben, während die Mortalität aller eingeschlossenen Patienten 32% betrug [108].

Die Prognose des Nierenversagens bei pädiatrisch-onkologischen Patienten wird von der zugrundeliegenden Ursache, der Effektivität der Therapie und dem Vorliegen weiterer Organversagen bestimmt [48,235-237]. Prinzipiell sind prä-, post- und intrarenales Nierenversagen möglich [235-237]. Intensivtherapiepflichtigen pädiatrisch-onkologischen Patienten mit Nierenversagen sollte die Möglichkeit der Nierenersatztherapie angeboten werden. Die Dialyse kann mit dem Nierenversagen die aus der hohen Behandlungsintensität mit Gabe von zahlreichen Infusionen, Blutprodukten und Medikamenten und der geringen Ausscheidung bei Niereninsuffizienz resultierenden Flüssigkeitsüberladung und Elektrolytverschiebungen therapieren und eröffnet die Möglichkeit der Verabreichung sonst (bei eingeschränkter

Nierenfunktion) kontraindizierter Medikamente. Insbesondere bei Patienten mit Sepsis sind auch positive Effekte auf Kreislauf- und Lungenfunktion beschrieben [15,238-242].

Das Nierenversagen bei intensivtherapiepflichtigen Patienten mit onkologischer Grunderkrankung war mit einer Mortalität von 68% assoziiert. Dieser Wert war niedriger als die von Sivan et al. berichteten Mortalität von 94% in einer vergleichbaren Patientengruppe [89]. Die Anzahl dialysierter Patienten wurde von den Autoren nicht angegeben. Andere Autoren fanden keine Assoziation von Nierenversagen und Mortalität bei pädiatrisch-onkologischen Patienten [59,67]. 12/ 19 (63%) der in der vorliegenden Untersuchung analysierten Patienten mit Nierenversagen wurden mittels Dialyse behandelt. In der prognostisch günstigen Gruppe mit frühen Komplikationen ( $\leq$  28 Tage nach Erstdiagnose) waren Dialysen nicht notwendig. 10/ 12 der dialysierten Patienten verstarben. 10 Dialysen mit 9 Todesfällen wurden bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Gegensatz zu dieser hohen Dialyse assoziierten Mortalität fand eine Analyse innerhalb einer Gruppe von 10 dialysierten pädiatrisch-onkologischen Patienten dagegen lediglich einen Todesfall [210]. Alle dialysierten Patienten wurden im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Diagnose der onkologischen Grunderkrankung behandelt. Früh im Krankheitsverlauf auf der KITS behandelte Kinder hatten auch in der vorliegenden Analyse eine sehr gute Prognose.

Benötigten die Patienten mechanische Beatmung, Katecholamine und Nierenersatztherapie stieg die Mortalität in der untersuchten Kohorte auf 89%. Dieser Wert ist vergleichbar mit der Sterblichkeit in einer Gruppe von 9 Patienten mit onkologischer Grunderkrankung, die ebenfalls mit 3 erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen therapiert werden mussten [85]. Allerdings war in dieser Analyse (bei geringen Patientenzahlen) die Mortalität bei Kombination von Beatmung und Katecholaminen nicht geringer als bei Patienten, die neben diesen Maßnahmen auch eine Nierenersatztherapie benötigten. Alle Patienten, die eine Dialysetherapie in Kombination mit entweder Beatmung oder Katecholaminen erhielten, überlebten [85]. Die Gesamtsterblichkeit aller eingeschlossenen Patienten war im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nicht geringer als in der Untergruppe der dialysierten Kinder (58%).

Aufgrund der hohen Mortalität von beatmeten und katecholaminpflichtigen Patienten bleibt der zusätzliche Einsatz der Nierenersatztherapie eine individuelle Entscheidung,

die auf der Grundlage medizinischer Kriterien (Prognose der onkologischen Grunderkrankung, weitere Organversagen, Reversibilität des Nierenversagens), dem Willen des Kindes und dessen Eltern zu treffen ist. Gegebenenfalls kann die Einbeziehung einer Ethikkommission hilfreich sein.

Obwohl der Einsatz intensivmedizinischer Maßnahmen mit der Prognose assoziiert ist, wurde dieser Parameter nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen, da sie als die medizinische Reaktion auf entsprechende Organinsuffizienzen aufzufassen sind und daher keinen zusätzlichen Informationsgewinn geben [243]. Zudem können medizinische Maßnahmen ohne Vorliegen einer entsprechenden Vergleichsgruppe nicht sinnvoll hinsichtlich ihres Risikopotentials bewertet werden.

### **Organversagen**

Die Mortalität bei Versagen von mehr als 2 Organen (66%) war in der vorliegenden Analyse gegenüber der Vergleichsgruppe mit Versagen von maximal 2 Organen (9%) erhöht. Bei Vorliegen von 1, 2, 3 und 4 oder mehr Organversagen verstarben 4,5%, 23,1%, 50,0% und 73,3% der Behandlungsfälle. Diese Ergebnisse sind vergleichbar den Resultaten anderer Gruppen (Abbildung 16). So betrug die Sterblichkeit bei Versagen von 2, 3 und 4 oder mehr Organversagen in einer Analyse aus dem Jahr 1987 26%, 62% und 88% und in einer 2005 publizierten Untersuchung bei Versagen von 1 bis 6 Organen 1%, 6%, 24%, 65%, 71% und 100% [99,244].

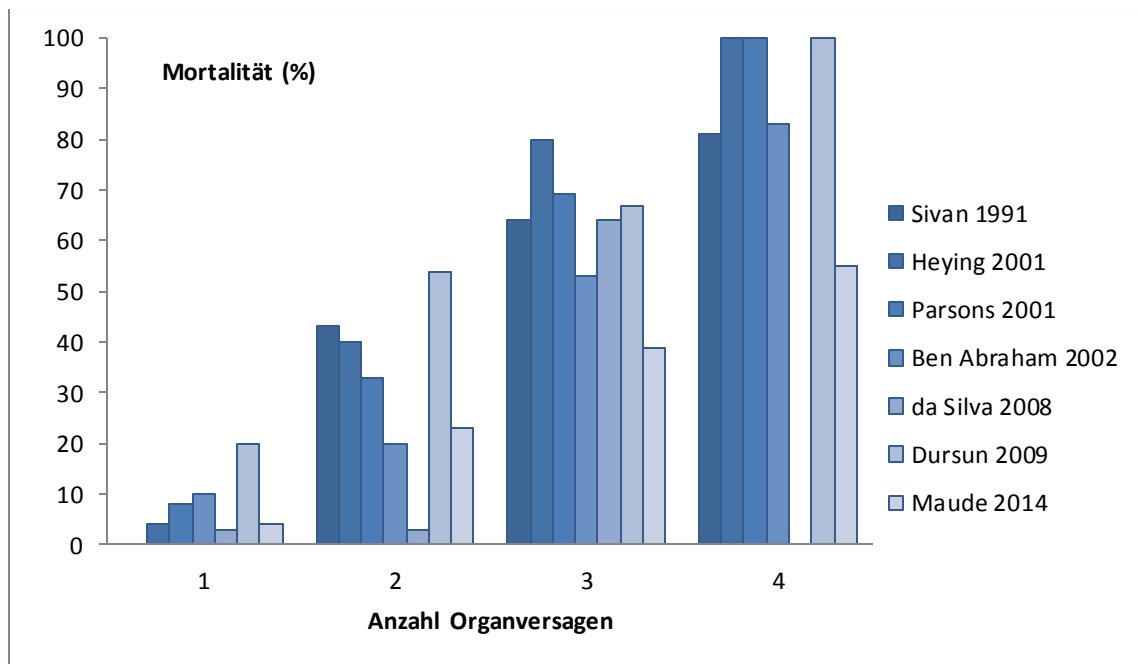
Im Gegensatz hierzu beschrieben Maude et al. in einer 2014 publizierten Arbeit eine im Vergleich geringe Mortalität von 3,8%, 23,4%, 38,7% bzw. 55,8% bei Versagen von 1, 2, 3 bzw. 4 oder mehr Organen [82]. Diese Arbeit schloss nur neu diagnostizierte Patienten mit Akuter Myeloischen Leukämie in den ersten 9 Monaten nach Diagnosestellung ein. Alle Patienten, die innerhalb von 60 Tagen nach intensivmedizinischer Behandlung transplantiert werden mussten, wurden ausgeschlossen. Die insgesamt vergleichsweise niedrige Sterblichkeit von 18,6% kann wie die geringere Sterblichkeit bei Multiorganversagen durch das Studiendesign, insbesondere den Ausschluss transplantierte Patienten erklärt werden. Zudem muss, auch wenn dies von den Autoren nicht differenziert wurde, von einem hohen Anteil prognostisch günstiger Aufnahmen in der Frühphase der Erkrankung ausgegangen werden. Die Unterschiede zu unseren Ergebnissen sind aber auch durch unterschiedliche Definitionen des Organversagens erklärbar, die sich bei Maude et al.

auf ICD- 9 Codes und Krankenhausabrechnungen stützten, während wir wie die Mehrzahl anderer Gruppen die Wilkinson Klassifikation nutzten [128].

Generell ist bemerkenswert, dass der Einfluss der Anzahl der Organversagen in der Gegenüberstellung verschiedener Untersuchungen vergleichbar ist, während die in den jeweiligen Studien angegebene Mortalität pädiatrisch-onkologischer Patienten auf der KITS zum Teil deutlich voneinander abweicht. Mögliche Erklärungen für diese Diskrepanz sind neben der Verwendung differenter Definitionen der Aufnahmeindikation und vital gefährdender Komplikationen Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientengruppen, insbesondere des Anteils von Behandlungsfällen mit Versagen von 2 oder mehr Organen.

Bezüglich des intensivmedizinischen Outcome beschreibt die Mehrzahl der Analysen zu diesem Thema eine höhere Sterblichkeit pädiatrisch-onkologischer Patienten im Vergleich zu Patienten ohne onkologische Grunderkrankung [82]. In der Konsequenz beurteilten pädiatrische Intensivmediziner die Prognose dieser Patienten in der Vergangenheit sehr kritisch und standen einer Aufnahme eher restriktiv gegenüber [47]. Neuere Analysen haben neben einem generellen Anstieg der Überlebensrate gezeigt, dass die Mortalität von Kindern ohne (maligne) Grunderkrankung auf Kinderintensivstationen analog zu pädiatrisch-onkologischen Patienten vor allem durch die Anzahl versagender Organsysteme bestimmt wird [82,245]. Zudem existieren Hinweise darauf, dass sich das intensivmedizinische Outcome bei Berücksichtigung des Ausmaßes des Multiorganversagens zwischen beiden Gruppen nicht wesentlich unterscheidet. So betrug in einer Analyse von auf einer pädiatrischen Intensivstation während des selben Zeitraumes behandelten Kindern und Jugendlichen die Mortalität bei Versagen von 1, 2, 3 und 4 oder mehr Organen 3,8%, 23,4%, 38,7% und 55,8% für Patienten mit und 1,6%, 9,0%, 29,4% und 46,4% für Patienten ohne onkologische Grunderkrankung [82]. Die Sterblichkeit war bei pädiatrisch-onkologischen Patienten tendenziell, aber nicht signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Das intensivmedizinische Selbstverständnis für die Prophylaxe, Erkennung und Therapie von Organversagen zuständig zu sein, hat in Zusammenhang mit dem Wissen um die generell verbesserten Ergebnisse der pädiatrischen Onkologie wie der pädiatrischen Intensivmedizin deshalb zu einem Umdenken bezüglich der Aufnahme kritisch kranker pädiatrisch-onkologischer Patienten geführt.





*Abbildung 16: Organversagen und Mortalität*

*Die Abbildung gibt die Mortalität (%) in Abhängigkeit von der Anzahl der Organversagen bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Grunderkrankung wieder. Die Erstautoren und das Publikationsjahr sind rechts aufgeführt [82,84,85,88,89,205,243].*

Entsprechend den Ergebnissen der Literatur, in denen Versagen von mehreren Organen als wesentlicher Risikofaktor für das Outcome pädiatrischer Patienten mit onkologischer Grunderkrankung auf Intensivstationen beschrieben ist, wurde das Versagen von mehr als 2 Organen in die multivariate Analyse aufgenommen [82].

### **Allogene Stammzelltransplantation**

Hämatopoetische allogene Stammzelltransplantationen sind eine therapeutische Option für eine Vielzahl maligner und nichtmaligner Erkrankungen, für die sonst keine oder nur eingeschränkte kurative Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen [63,246]. Obwohl durch die Ausweitung des Indikationsspektrums und die Steigerung der absoluten Anzahl ein enormer Erfahrungs- und Wissenszuwachs zu verzeichnen ist, bleibt die allogene Stammzelltransplantation eine risikoreiche und komplikations-behaftete Therapieform [45,63,246]. Bis zu 44% der betroffenen Patienten werden im Rahmen der Transplantation auf eine Kinderintensivstation verlegt [45,54]. Betrachtet

man die pro Jahr im Kindes- und Erwachsenenalter ca. 60000 weltweit stattfindenden allogenen Stammzelltransplantationen, versterben von den intensivtherapiepflichtigen Patienten etwa 65% und von den beatmeten Patienten etwa 85% [247]. Als besonders kritisch hat sich in der Vergangenheit die Kombination von Beatmungspflichtigkeit und systemischer Infektion erwiesen [15,67].

Allogene Stammzelltransplantationen erfordern eine ausgeprägte und lang andauernde Immunsuppression mit entsprechend steigender Anfälligkeit für bakterielle, virale und Pilzinfektionen. In der vorliegenden Untersuchung wurden bei 81% der Behandlungsfälle nach Stammzelltransplantation und bei 51% der nicht transplantierten pädiatrisch-onkologischen Patienten während der intensivmedizinischen Betreuung systemische Infektionen nachgewiesen. In diesem Zusammenhang muss auch im Intensivbereich an seltene Infektionen gedacht werden. So beschrieben wir einen Patienten mit Meningitis, bei dem *Bacillus cereus* mehrfach in Blutkultur und Liquor nachgewiesen wurde [248]. *Bacillus cereus* wird üblicherweise mit Toxin vermittelten Gastroenteritiden in Zusammenhang gebracht, bei Nachweis in Blutkultur oder Liquor cerebrospinalis aber als Kontamination betrachtet [248]. Dieser Fall zeigt auch die Bedeutung der Einhaltung erweiterter hygienischer Standards, zum Beispiel der besonderen Behandlung von Nahrungsmitteln bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. Weitere typische Transplantations assoziierte Probleme sind „Engraftment Syndrom“, „Venoocclusive Disease - VOD“, „Graft versus Host Disease - GvHD“, renale und pulmonale Komplikationen [15].

Der medizinische Fortschritt, insbesondere die Verbesserung supportiver Therapien und die gesteigerten Möglichkeiten in der Diagnostik und Therapie von Komplikationen haben zu einer geringeren Organtoxizität, einer abnehmenden Rate schwerer Infektionen, einer besseren Kontrollierbarkeit der GvHD und schließlich zu einem Rückgang der Transplantations assoziierten Mortalität geführt [15,63,249]. Gooley et al. analysierten 2 Gruppen von allogenen transplantierten zum Teil pädiatrischen Patienten (1993 - 1997 vs. 2003 - 2007) und beschrieben signifikant geringere Raten an Todesfällen, Rezidiven, Infektionen, Leber-, Lungen- und Nierentoxizität in der im späteren Zeitraum transplantierten Gruppe. Dies ist insbesondere bemerkenswert, weil die 2003 – 2007 transplantierten Patienten vor Eintritt in die Transplantationsphase im Durchschnitt etwas älter und kränker waren [249]. Bratton et al. fanden in einer mehr als 5000 Patienten < 19 Jahre und 173 Transplantationseinrichtungen einschließenden multizentrischen und retrospektiven Analyse vergleichbare Ergebnisse mit Rückgang

der Hospital-Mortalität von 12% auf 6% [63]. Risikofaktoren in dieser Analyse waren Infektionen, Beatmungspflichtigkeit und Notwendigkeit der Dialyse. Die Rate schwerer Komplikationen (Beatmungspflichtigkeit, Sepsis, GvHD) ging zurück [63]. In der Summe resultierte ein Rückgang vital bedrohlicher Ereignisse. Konsequenterweise sank in dieser Untersuchung auch der Anteil transplantierte Patienten, die intensivmedizinisch betreut werden mussten. Die mediane Patientenzahl pro Zentrum war mit 8 vergleichsweise klein. Die Betreuung im Rahmen von Stammzelltransplantationen ist so intensiv, dass eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse offenbar auch bei kleiner Patientenzahl möglich ist.

In der vorliegenden Untersuchung war die Mortalität bei zum Monitoring bzw. für Prozeduren aufgenommenen Behandlungsfällen nach allogener Stammzelltransplantation nicht höher als bei pädiatrisch-onkologischen Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation oder bei nicht onkologischen Patienten. Im Gegensatz hierzu verstarben während der intensivmedizinischen Behandlung 79% der allogenen transplantierten und 34% der nicht transplantierten Patienten. In einer kürzlich publizierten monozentrischen Analyse des Outcomes intensivtherapiepflichtiger Kinder nach Stammzelltransplantation mit einer vergleichsweise niedrigen Mortalität von 37% waren postoperative Patienten einbezogen und die Rate an dialysepflichtigen Behandlungsfällen war mit 34% geringer [246]. Zudem wurden auch Patienten nach (prognostisch günstiger) autologer Stammzelltransplantation berücksichtigt. Eine ebenfalls im Vergleich geringe Mortalität von 30% der auf die KITS verlegten pädiatrisch-onkologischen Patienten nach Stammzelltransplantation berichteten Fiser et al. [62]. In dieser Analyse betrug der Median der Anzahl des Organversagens 2 und ca. 75% der Patienten waren nicht beatmet. Die vergleichsweise hohe Mortalität von auf der KITS des UK Halle nach allogener Stammzelltransplantation intensivmedizinisch betreuter Patienten ist vor dem Hintergrund des ungünstigen Risikoprofils wenig überraschend. Bei 76% der Patienten bestand ein Lungenversagen, bei 81% ein Kreislaufversagen und bei 71% ein Nierenversagen. Zudem wurde bei 86% der Patienten ein Versagen von > 2 Organen diagnostiziert, der Mittelwert der Anzahl von Organversagen betrug 4. Die Mortalität auf pädiatrischen Intensivstationen nach allogener Stammzelltransplantation ist höher, als bei nicht transplantierten pädiatrisch-onkologischen Patienten [62,67,246]. Das Überleben von pädiatrisch-onkologischen Patienten nach vorangegangener allogener Stammzelltransplantation auf der KITS wird analog zur Prognose von nicht transplantierten pädiatrisch-

onkologischer Patienten wesentlich vom Vorliegen und Ausmaß des Organversagens bestimmt [61,64,67,250].

Innerhalb der Patientengruppe allogener transplantierten Patienten ist die Prognose von Patienten mit maligner Grunderkrankung ungünstiger als bei nichtmaligner. So überlebten in einer Studie mit pädiatrisch-onkologischen Patienten nach Stammzelltransplantation 75% ohne im Gegensatz zu 37% der Patienten mit maligner Grunderkrankung, obwohl die Rate der Intensivpflichtigkeit in der ersten Patientengruppe erhöht war [52].

Einige Analysen legen nahe, dass sich die Prognose nach allogener Stammzelltransplantation nicht nur insgesamt, sondern auch für intensivtherapiepflichtige Kinder und Jugendliche verbessert hat [56,67,246,249,251]. Während in den 1980er und 1990er Jahren bis zu 90% der nach allogener Stammzelltransplantation kinderintensivmedizinisch betreuten Patienten verstarben, zeigt die Mehrzahl der nach der Jahrtausendwende publizierten Untersuchungen verbesserte Überlebensraten (Abbildung 17). In einer Metaanalyse wurde bei Einschluss von 23 Studien und mehr als 1100 zwischen 1973 und 2004 transplantierten Patienten eine mittlere Mortalität von 60% gefunden [45]. Kache et al. beschreiben einen Rückgang der Mortalität auf der KITS bei transplantierten Patienten < 20 Jahre von 82% im Zeitraum 1992 bis 1999 auf 36% im Zeitraum 2000 bis 2004 [54]. Eine kürzlich publizierte monozentrische Studie fand bei 448 zwischen 2004 und 2010 transplantierten Patienten, von denen 155 (35%) intensivpflichtig wurden, eine Überlebensrate auf der KITS von 63% [246]. Bezogen auf Aufnahmen (n = 319) stieg die Überlebensrate auf der KITS von 63% auf 83% [246]. Bis zu 30% der pädiatrischen Patienten nach Stammzelltransplantation werden im Verlauf künstlich beatmet [45]. In der Metaanalyse von van Gestel et al. wird ein Überleben beatmungspflichtiger Patienten nach allogener Stammzelltransplantation zwischen 25% und 91% berichtet [45]. In einer weiteren Analyse betrug die Krankenhaus – Überlebensrate bei beatmungspflichtigen Patienten nach allogener Stammzelltransplantation 36% [63]. Eine aktuell publizierte retrospektive Studie mit Einschluss beatmeter Patienten < 18 Jahre nach allogener Stammzelltransplantation ergab eine Mortalität auf der KITS von 69%. Das Überleben dieser zwischen 2000 und 2006 transplantierten Patienten und im Verlauf intensivmedizinisch betreuten und beatmeten Patienten war damit höher als das von derselben Institution für die Jahre 1983 bis 1986 für eine entsprechende Vergleichsgruppe berichtete [64,252].

Allerdings wird eine mögliche Prognoseverbesserung intensivtherapiepflichtiger pädiatrisch-onkologischer Patienten nach vorangegangener allogener Stammzelltransplantation kontrovers diskutiert, da diese in der Gruppe der am schwersten erkrankten Patienten nicht nachweisbar ist und die allgemein erhöhte Überlebensrate auch durch eine geringere Morbidität der auf die Intensivstation aufgenommenen Patienten erklärbar wäre [252,253]. In der erwähnten Analyse von Bratton et al. war zwar für die Gesamtheit der eingeschlossenen Kinder eine Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich des späteren zum früheren Zeitraums nachweisbar, dies galt aber nicht für beatmete Patienten [63]. Eine andere Arbeit zeigt, dass der Anteil beatmungsbedürftiger Patienten nach allogener Stammzelltransplantation zwischen 1980 und dem Jahr 2000 deutlich abnahm [45]. Tamburro et al. fanden für eine 206 Patienten umfassende Gruppe beatmeter Patienten nach Stammzelltransplantation in der multivariaten Analyse keine Verbesserung der Prognose zwischen 1996 und 2004 [67].

Allogene Stammzelltransplantationen waren in der vorliegenden Untersuchung mit einem erhöhten Risiko des Versterbens auch im Vergleich zu nichttransplantierten pädiatrisch-onkologischen Patienten assoziiert. Wegen der hohen Relevanz dieses Risikofaktors in der Literatur, in der täglichen Praxis und in der univariaten Analyse wurden vorangehende allogene Stammzelltransplantationen trotz ihres verhältnismäßig geringen zahlenmäßigen Anteils als Risikofaktor in die multivariate Analyse einbezogen. Aufgrund der geringen Fallzahl transplantierte Patienten (24% der Behandlungsfälle) in der vorgelegten Analyse konnten transplantationsspezifische Faktoren (wie Art des Transplantats und der Myeloablation) nicht analysiert werden. Aus der Literatur ist wegen der Heterogenität der Patienten, Therapieregime, Krankheitsdefinitionen und Aufnahmeregime eine eindeutige Aussage hinsichtlich einer möglichen Prognoseverbesserung nicht möglich, auch wenn Ergebnisse einzelner Studien hierauf hinweisen. Für die Zukunft wäre ein entsprechendes klinisches Register oder prospektive Studie wünschenswert.

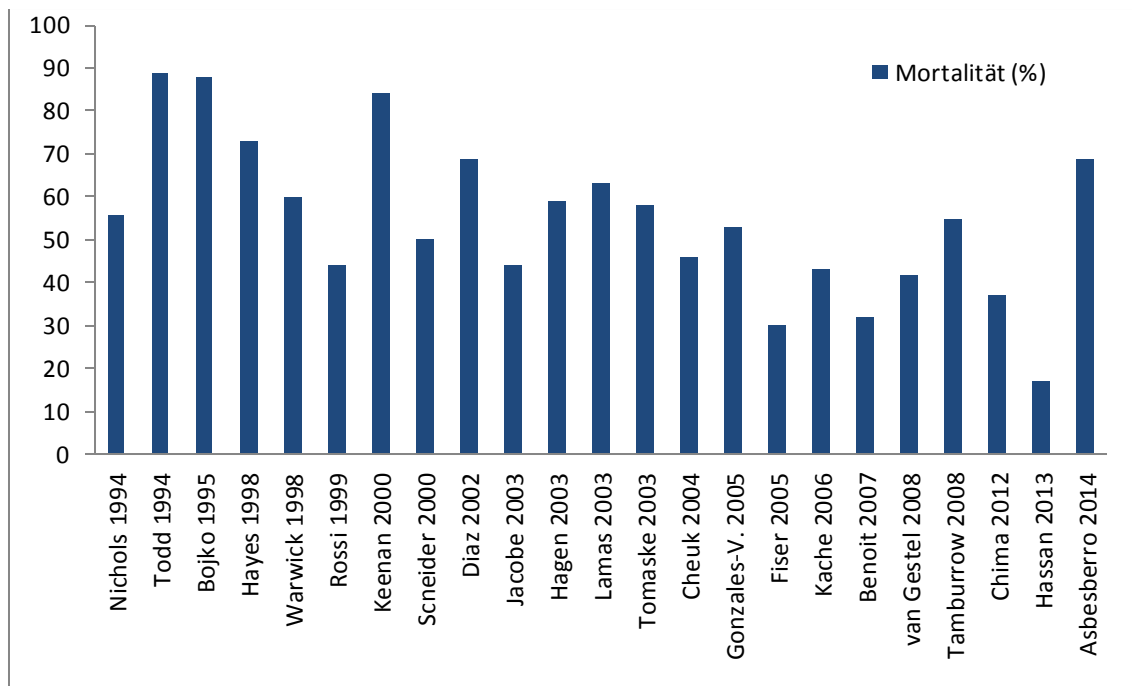


Abbildung 17: Überleben nach allogener Stammzelltransplantation

Die Abbildung zeigt die Mortalität auf der KITS in zwischen 1994 und 2014 publizierten Analysen zum Verlauf von intensivtherapiepflichtigen Kindern und Jugendlichen nach allogener Stammzelltransplantation. Die X – Achse gibt den Erstautor und das Jahr der Publikation, die Y – Achse die Mortalität (in %) wieder. Die Überlebensraten wurden nicht auf Risikofaktoren oder Patientencharakteristika adjustiert. [45,54,55,59,61,62,64-69,111,204,220,246,250,252,254-258]

#### 6.4. Verbesserung der Prognose

Zur Analyse einer möglichen Prognoseverbesserung innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurde dieser in 2 Zeiträume (1998 – 2005 und 2006 – 2012) geteilt. Die den Zeiträumen zugeordnete Patientengruppen unterschieden sich geringfügig in Bezug auf demographische Daten und in der Verteilung bestehender Risikofaktoren (Tabelle 22, Tabelle 23). Die vorliegende Untersuchung zeigt eine signifikante Verbesserung der Prognose im Vergleich der Behandlungszeiträume 1998 – 2005 und 2006 – 2012. Bei Patienten, die letztmalig im Zeitraum 2006 – 2012 behandelt wurden, betrug die Mortalität auf der KITS 31% im Vergleich zu 56% der letztmalig 1998 – 2005 auf der KITS behandelten Patienten. Bezogen auf Aufnahmen verstarben 46% der zwischen 1998 – 2005 und 25% der zwischen 2006 – 2012 betreuten Behandlungsfälle.

In der Literatur fanden wir in einer die letzten 35 Jahre umfassenden Literaturrecherche 28 Arbeiten, die sich mit dem Überleben intensivmedizinisch betreuter pädiatrisch-onkologischer Patienten befassen. Die Überlebensrate auf der KITS differiert zwischen den Analysen erheblich (Tabelle 28). Eine Verbesserung der Prognose über die letzten Jahrzehnte kann aus dem Vergleich der Ergebnisse auch bei verschiedener Darstellung der Daten nicht abgeleitet werden (Abbildung 18, Abbildung 19).

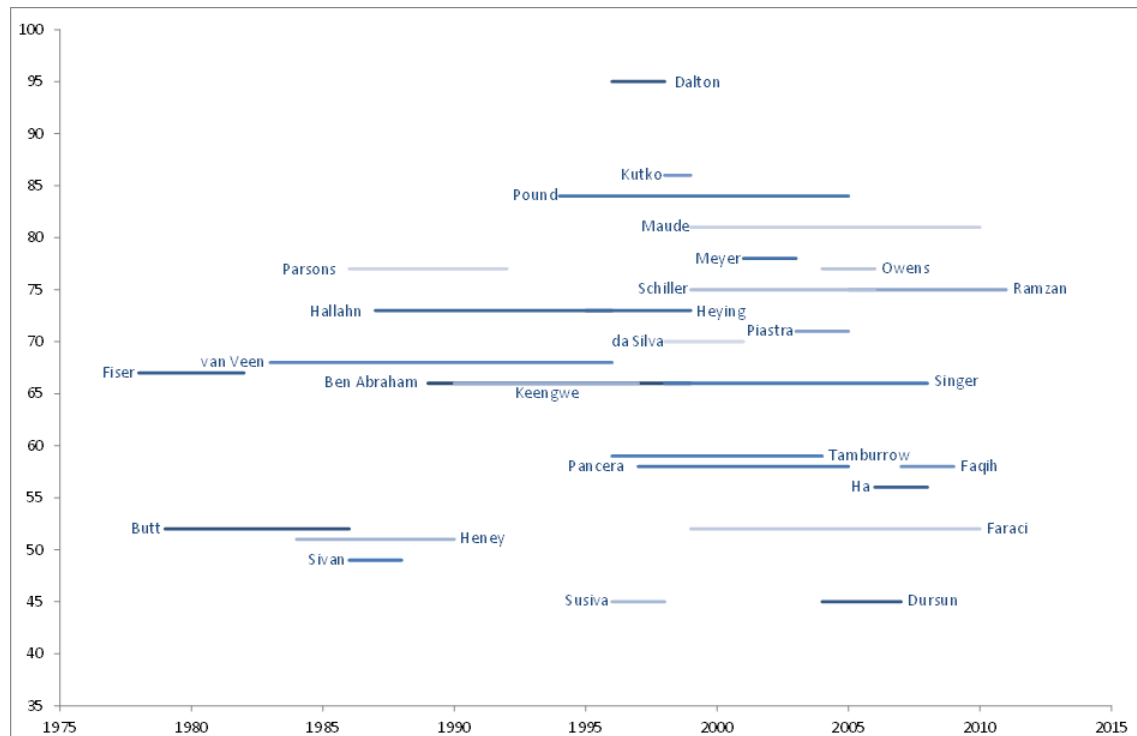


Abbildung 18: Vergleich Überleben

Gezeigt werden die KITS Überlebensraten (%), Y – Achse) pädiatrisch–onkologischer Patienten, die intensivmedizinisch behandelt wurden in Abhängigkeit vom Rekrutierungszeitraum (X – Achse). Die Überlebensraten wurden nicht auf Risikofaktoren adjustiert [47,48,52,62,67,80-82,84,85,87-89,95,96,107-109,124,128,161,162,201,210,243,259,260].

Allerdings ist die Vergleichbarkeit durch die Unterschiedlichkeit der Analysen limitiert. Ein prinzipielles Problem ist, dass es sich mit einer Ausnahme [89] um retrospektive Untersuchungen handelt. Von den 28 eingeschlossenen Analysen sind lediglich 5 multizentrisch [47,82,89,107,259]. Die Anzahl eingeschlossener Patienten lag zwischen 12 und 802 [107,260]. In 6 Studien waren weniger als 50 und in 11 mehr als 100 Patienten bzw. Behandlungsfälle eingeschlossen. Die Zusammensetzung der

Patientengruppen unterscheidet sich erheblich. Ein Teil der Analysen bezieht junge Erwachsene ein [52]. Dies könnte auf den Gedanken der „Cancer-Young-Adult-Unit“ [261], aber auch auf den Wunsch der Generierung höherer Patientenzahlen beruhen. Der Einschluss älterer Patienten führt zu einer Prognoseverschlechterung da diese zu einem höheren Anteil intensivpflichtig werden als Klein-, Vorschul- bzw. jüngere Schulkinder und sich die Prognose mit zunehmendem Alter tendenziell verschlechtert [52]. Zum Teil wurden auch postoperative bzw. zum Monitoring aufgenommene Patienten eingeschlossen [47,67,87,107,210]. Dies erklärt zum Beispiel die vergleichsweise geringe Mortalität in der ersten zu diesem Thema veröffentlichten Analyse sowie eine sehr gute Überlebensrate von 95% in einer Untersuchung, in der 72% der eingeschlossenen Patienten postoperativ betreut wurden [47,107].

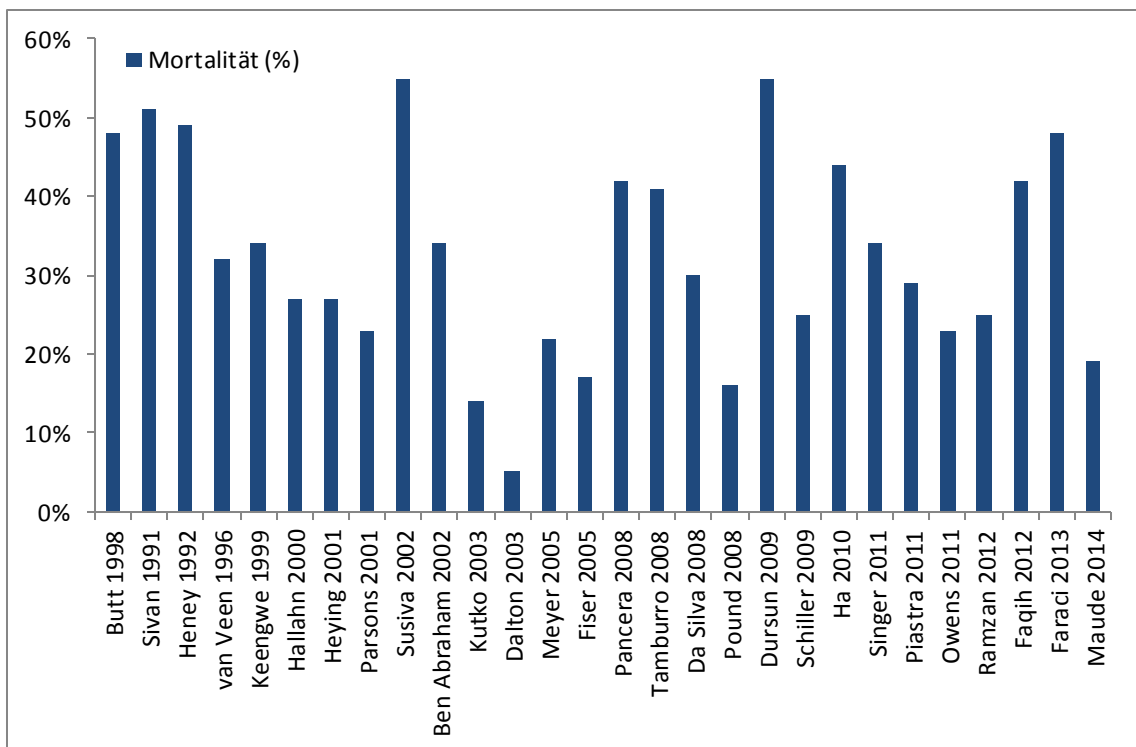


Abbildung 19: Vergleich Mortalität

Die Abbildung zeigt die Mortalität auf der KITS in zwischen 1998 und 2014 publizierten Analysen zum Verlauf von intensivtherapiepflichtigen Kindern und Jugendlichen. Die X – Achse gibt den Erstautor und das Jahr der Publikation, die Y – Achse die Mortalität (in %) wieder. Die Überlebensraten wurden nicht auf Risikofaktoren oder Patientencharakteristika adjustiert [47,48,52,62,67,80-82,84,85,87-89,95,96,107-109,124,128,161,162,201,210,243,259,260].



Ein Einschluss der zum nicht postoperativen Monitoring aufgenommenen Behandlungsfälle würde in vorliegender Untersuchung beispielsweise zu einem rechnerischen Rückgang der Mortalität auf der KITS von 38% auf 15% führen. Ein weiteres Problem sind differente Definitionen der Intensivtherapiepflichtigkeit, Sepsis und des pulmonalen Versagens [87,108,259]. An der Schnittstelle zwischen pädiatrischer Onkologie und pädiatrischer Intensivmedizin fehlt es gegenwärtig an klaren und praktikablen Definitionen der Intensivtherapiepflichtigkeit. Van Veen et al. führten ihre hohe Überlebensrate in einer fast 20 Jahre zurück liegenden Studie auch auf vergleichsweise restriktive Aufnahmekriterien für die am schwersten erkrankten Patienten, bzw. deren Ausschluss von der Analyse zurück [108]. Mit der Verbesserung der onkologischen und intensivmedizinischen Behandlungsergebnisse ist eine Ablehnung eines schwer kranken, aber aus kideronkologischer Sicht kurativ behandelbaren Patienten bis auf wenige Ausnahmen nicht mehr zu rechtfertigen. In diesem Zusammenhang sei noch einmal an die in der Einleitung erwähnte Untersuchung von Thiery et al. erinnert [46]. Ein Teil der Publikationen fokussiert sich auf Untergruppen pädiatrisch-onkologischer Patienten, wie Kinder mit Leukämien [47,82], mit (schwerer) Sepsis und/ oder septischen Schock bzw. mit invasiver Beatmung [67,82,243]. Der die Prognose negativ beeinflussende Anteil eingeschlossener Patienten nach allogener Stammzelltransplantation schwankt erheblich. Zudem stammt ein Teil der Publikationen von auf pädiatrisch-onkologische Patienten spezialisierte Kinderintensivstationen [96,243].

Entsprechend dem in dieser Analyse gewähltem Vorgehen haben auch andere Autoren das Outcome von in verschiedenen Zeiträumen behandelten Patienten verglichen. In einer aktuellen, multizentrischen und retrospektiven Studie wurde der klinische Verlauf von 553 intensivtherapiepflichtigen pädiatrischen Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie über einen 12 Jahres-Zeitraum analysiert [82]. Im Vergleich der Behandlungsperioden 1999 – 2003 und 2004 – 2010 sank die Mortalität von 23,7% auf 16,4% ( $p < 0,05$ ), während sich die allgemeine Mortalität auf der KITS von 7,5% auf 6,0% verringerte. Die Anzahl intensivmedizinisch behandelter Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie verdoppelte sich im Vergleich beider Zeiträume parallel zur Anzahl der insgesamt von der betreffenden Institution betreuten Kinder mit dieser Erkrankung. Die Autoren fanden eine im Vergleich geringe Mortalität selbst bei Vorliegen von 4 Organversagen (Abbildung 8). Da die Autoren keine Angaben zur Verteilung der Risikofaktoren in beiden Patientengruppen gaben, ist unklar, ob die

Verbesserung der Überlebensrate auf ein besseres kinderintensivmedizinisches bzw. kinderonkologisches Management oder auf Unterschiede zwischen den Patientengruppen zurückgeführt werden kann. In einer weiteren Analyse wurde der klinische Verlauf von 195 Behandlungsfällen beatmeter pädiatrisch-onkologischer Patienten ohne und von 206 Behandlungsfällen nach allogener Stammzelltransplantation untersucht [67]. Die Autoren teilten den Behandlungszeitraum in 3 Einzelzeiträume auf. In der univariaten Analyse stiegen die Überlebensraten der Zeiträume 1999 – 2001 und 2002 – 2004 jeweils im Vergleich zu 1996 - 1998 an. In der multivariaten Analyse waren die Behandlungsergebnisse des Zeitraumes 2002 – 2004 signifikant besser als die entsprechenden Werte des Zeitraumes 1996 – 1998, wobei der Einfluss des Behandlungszeitraumes bei alleiniger Untersuchung transplantierte Patienten in der multivariaten Analyse nicht signifikant war [67].

Im Gegensatz zu den hier geschilderten Ergebnissen sowie den genannten Analysen fand eine Gruppe in einer 446 Aufnahmen und 359 Patienten umfassenden monozentrischen Untersuchung von intensivmedizinisch behandelten pädiatrisch-onkologischen Patienten mit schwerer Sepsis in der multivariaten Analyse keinen Rückgang der Mortalität im Vergleich der Behandlungszeiträume 1990 – 1997 und 1998 - 2002. Die Mortalität im Analysezeitraum war mit 17% auch im Vergleich zu anderen Untersuchungen sehr gering, was möglicherweise auf die Spezialisierung der betreffenden Kinderintensivstation auf pädiatrisch-onkologische Patienten zurückzuführen ist. Zudem wurden vergleichsweise viele Patienten mit wenig Risikofaktoren bzw. Organinsuffizienzen eingeschlossen. So wurden nur etwa 25% der Patienten beatmet [62].

Die bei unseren Patienten beobachtete Verbesserung der Prognose kann möglicherweise durch eine Reihe von medizinischen und organisatorischen Änderungen erklärt werden. Medizinisch bedeutsam waren Fortschritte in (a) der Beatmungstechnik mit lungenprotektiver Beatmung unter Verwendung niedriger Atemzugvolumina und der Einführung nichtinvasiver Beatmungsformen, (b) dem Flüssigkeitsmanagement, (c) der Behandlung der Kreislaufinsuffizienz, (d) der supportiven Therapie und (e) der Hygiene [54,64,260]. Konkret hervorzuheben sind der Einsatz der nichtinvasiven Beatmung, die Implementierung von Therapieprinzipien der „Surviving Sepsis Campaign“, die breitere Verwendung von PDE III Inhibitoren, der Ausbau des Monitorings und die Möglichkeit des Einsatzes von therapeutischer Hypothermie, ECMO und Hochfrequenzbeatmung. Die Änderung des Managements

pädiatrisch-onkologischer Patienten mit stärkerer Einbeziehung der pädiatrischen Intensivmedizin in die pädiatrisch-onkologische Standardtherapie hat zu einem Abbau von im Einzelfall Verlegungen erschwerenden kommunikativen Hürden zwischen den beiden Subdisziplinen beigetragen. Eine enge Zusammenarbeit von pädiatrischer Onkologie und Intensivmedizin ist Voraussetzung für die Verbesserung der Behandlungsergebnisse.

Eine aktuelle Publikation veröffentlichte Aufnahmeindikationen für kritisch kranke pädiatrisch-onkologische Patienten. Seit Implementierung dieser Standards 2005 sank in der entsprechenden Institution die Mortalität von pädiatrisch-onkologischer Patienten auf der KITS von 56% auf 32% [52]. Eine andere Publikation aus dem Jahr 2012 hat aufbauend auf entsprechenden Empfehlungen der Erwachsenenmedizin [53] einen Algorithmus zur Aufnahme von Patienten mit onkologischer Grunderkrankung auf Kinderintensivstationen vorgeschlagen [15]. Dieser enthält dem niedrigen Risiko entsprechend die Empfehlung zur unlimitierten Aufnahme nach chirurgischen Eingriffen, bzw. zur Durchführung von Prozeduren. Therapie und Monitoring dieser Patienten sollen dann den Standards der jeweiligen Intensivstation folgen. Patienten mit guter Prognose (frühe Erkrankungsphase, Ersterkrankung, kein Rezidiv oder Progress) erhalten uneingeschränkte intensivmedizinische Unterstützung. In der Empfehlung wird bei intermediärer Prognose (Zustand nach Rezidiv/ Progress/ Stammzelltransplantation) ein sogenannter KITS „Trial“, also die im Umfang nicht limitierte Nutzung intensivmedizinischer Ressourcen für eine begrenzte Zeitdauer (zwischen 3 und 5 Tagen), vorgeschlagen. Kinder, bei denen sich der klinische Zustand, ausgedrückt in entsprechenden Scoringsystemen in diesem Zeitraum bessert, haben eine gute Prognose und sollten weiter unter Nutzung aller intensivmedizinischen Möglichkeiten therapiert werden. Zunahme bzw. Persistenz des (Multi)Organversagens ist dagegen in der Regel mit einem ungünstigen Outcome korreliert [96,109,262]. Diese Patienten, wie Patienten mit schlechter Prognose aufgrund der Grunderkrankung bzw. Begleitkomplikationen können auf der Basis individueller Entscheidungen trotz der geringer Erfolgsaussichten ebenfalls das gesamte Spektrum intensivmedizinischer Therapie erhalten oder in eine palliative Situation überführt werden. In aussichtslosen Situationen sollte das gesamte Team dafür Sorge tragen, dass das unvermeidliche Sterben des Patienten als Prozess nicht unnötig verlängert wird. Hier haben die Mitarbeiter der Kinderonkologie und der Kinderintensivmedizin gute Erfahrungen mit der Einbeziehung der Ethikkommission

des UK Halle gemacht. Diese ermöglicht eine geordnete und rechtssichere Umsetzung von Patientenverfügungen in Situationen, in denen eine technisch machbare Lebensverlängerung ethisch und medizinisch nicht mehr sinnvoll erscheint. So ist es gelungen die Verweildauer auch der verstorbenen Patienten auf der KITS im Behandlungszeitraum gleich zu halten. Dies ist insofern wichtig, weil Erfahrungen aus anderen Gebieten der Pädiatrie zeigen, dass der Fortschritt der technischen Möglichkeiten zu einem Anstieg der Behandlungs- oder Leidenszeit am Ende doch versterbender Patienten führen kann [263].

Die Mehrzahl der Analysen geht vergleichbar den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung von einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse in den letzten Jahren aus. Deshalb wurde der Behandlungszeitraum als möglicher Risikofaktor in die multivariate Analyse eingeschlossen. Die Diskussion zeigt aber auch die letztlich ungenügende Datenlage. Zudem ist unklar ob und in welchem Ausmaß die pädiatrische Intensivmedizin zu der angenommenen positiven Entwicklung beitragen konnte. Die Möglichkeiten der pädiatrischen Onkologie und die der beide Teilbereiche der Kinderheilkunde betreffenden supportiven Therapien wurden verbessert. Vor diesem Hintergrund sollten zukünftige Untersuchungen durch Einschluss nicht auf die Intensivstation verlegter Kinder mit entsprechenden Komplikationen den Einfluss der Intensivmedizin auf den Therapieerfolg klären sowie Kriterien zur Verlegung auf die Intensivstation und für den Einsatz erweiterter intensivmedizinischer Maßnahmen definieren.

Tabelle 28: Übersicht Studien

Übersicht über die Ergebnisse bisheriger Arbeiten zum Verlauf intensivmedizinisch behandelter pädiatrisch-onkologischer Patienten. Die erste Spalte gibt den Autor und das Jahr der Publikation, die 2. Spalte die eingeschlossenen pädiatrisch-onkologischen Patienten (wenn nicht verfügbar die Anzahl der Behandlungsfälle), die 3. Spalte die KITS Mortalität (%) wieder.

Autor	n	ÜL	Design	Ergebnis
Butt 1988	133	52	maligne Systemerkrankung, Einschluss von postoperativen Patienten	Mortalität bei postoperativer Übernahme oder Atemwegsobstruktion gering, hohe Mortalität bei KV oder LV
Sivan 1991	72	49	POP, Einschluss von Prozeduren oder postoperative Betreuung	prospektive Studie, Mortalität korreliert mit Anzahl von OV, hohe Mortalität bei Neutropenie, NV oder akuter neurologischer Verschlechterung
Heney 1992	65	51	POP, Einschluss von Patienten zum Monitoring, 2 Mo - 14,5 J (6,6 J)	geringe Mortalität bei Aufnahme wegen Tumormasseneffekten/ metabolischer Entgleisung. Mortalität bei Sepsis, MV und Katecholaminbedarf 100%
van Veen 1996	51	68	POP, Patienten im Finalstadium und nach OP nicht eingeschlossen	beobachtete Mortalität übersteigt vorhergesagte Mortalität (PRISM Score), Mortalität bei Sepsis, Katecholaminbedarf und MV 100%
Keengwe 1999	74	66	POP, Einschluss von Patienten zum Monitoring	Mortalität bei postoperativer Übernahme 0%, geringe Mortalität bei soliden Tumoren, hohe Mortalität bei systemischer Infektion mit PV
Hallahn 2000	150	73	POP, Einschluss von postoperativen Patienten, 22 d - 9 J (59,5 Mo)	beobachtete Mortalität übersteigt vorhergesagte Mortalität (PRISM Score), Mortalität bei Sepsis, Katecholaminbedarf und MV 46%
Heying 2001	48	73	POP, Ausschluss Patienten nach allo SZT, 5 d - 17 J	Aufnahme um den Zeitpunkt der Diagnose der OG mit niedriger Mortalität assoziiert, Mortalität korreliert mit n von OV
Parsons 2001	134	77	POP, Einschluss von postoperativen Patienten, (6,9 J)	Mortalität korreliert in multivariater Analyse mit n von OV, Katecholamintherapie und PRISM Score
Ben Abraham 2002	94	66	POP, 2 - 21 J (7,3 J)	höchste Mortalität bei Aufnahme wegen akutem Lungenversagen, Mortalität korreliert mit der Anzahl von OV, kardiovaskuläres und respiratorisches Versagen in multivariater Analyse mit höchster Relevanz

Autor	n	ÜL	Design	Ergebnis
Susiva 2002	22	45	POP mit PV, 1 Mo - 14 J (4,5 J)	hohe Mortalität bei respiratorischer Insuffizienz und MV
Dalton 2003	802	95	POP, Einschluss von postoperativen Patienten, (99 Mo)	kein Unterschied im KITS Überleben zwischen Kindern mit und ohne onkologische Grunderkrankung. Erhöhte Mortalität bei nicht postoperativen POP mit Katecholaminbedarf und MV (54%)
Kutko 2003	68	86	POP mit septischen Schock, 1 Mo - 21 J	kein Todesfall in Vergleichsgruppe zuvor gesunder Kinder, höhere Mortalität nach allo SZT, Mortalität erhöht bei multiplen Katecholaminen
Fiser 2005	359	83	POP mit schwerer Sepsis, 0 - 25 J	Mortalität nach allo SZT 30%, ohne 12%, Mortalität bei Sepsis, MV und Katecholaminbedarf 64% und mit n der OV assoziiert. In multivariater Analyse PRISM III, allo SZT, Pilzsepsis und multiple Katecholamine relevant. Keine Prognoseverbesserung im Vergleich von 2 Zeiträumen.
Meyer 2005	32	78	POP, Einschluss von Monitoring Patienten, 1 Mo - 22 J (11,5 J)	Mortalität assoziiert zu Leukämien/ Lymphomen, MV, Katecholaminbedarf, Neutropenie, septischen Schock. Anzahl OV in multivariater Analyse relevantester RF
Pancera 2008	239	58	POP mit respiratorischer Insuffizienz, (9 J)	Mortalität bei NIV vermindert. In multivariater Analyse KV, hoher TISS und solider Tumor als OG mit Notwendigkeit der Intubation assoziiert.
Pound 2008	69	84	POP mit septischen Schock, 0 - 17 J (7,5 J)	keine Differenz der Mortalität zu einer Gruppe von nicht POP, höhere Rate von Organdysfunktionen bei Entlassung von der KITS bei POP
Tamburrow 2008	321	59	beatmete POP	75% mit OG und 45% nach SZT lebend verlegt. Allogene SZT, Behandlungszeitraum, OV und vorangehende MV als signifikante RF
da Silva 2008	155	70	POP mit (schwerer) Sepsis/ septischen Schock, 0,1 - 19 J (8,4 J)	Mortalität in multivariater Analyse mit Anzahl der OV, pulmonaler Infektion und Dauer der Granulozytopenie assoziiert.
Dursun 2009	36	45	POP, 0,5 - 21 J (5,0)	Mortalität zur Anzahl der OV, MV, Sepsis und PRISM > 10 assoziiert. Multivariate Analyse: PRISM Score als relevanter Risikofaktor.

Autor	n	ÜL	Design	Ergebnis
Schiller 2009	14	75	POP mit akutem PV	Verbesserung Gasaustausch unter BIPAP, in 75% Intubation vermeidbar
Ha 2010	54	56	POP mit Beatmung > 3 Tage, (5,9 J)	Verschlechterung des SOFA Score während der ersten 3 Behandlungstage negativer Prognoseparameter.
Singer 2011	54	66	POP mit akuter Leukämie, 0 - 20 J	Mortalität erhöht bei Sepsis und erhöht bei ALL + Sepsis im Vergleich zu AML + Sepsis.
Piastra 2011	464	71	POP	hohe Mortalität bei respiratorischer Insuffizienz und schwerer Sepsis/ septischer Schock.
Ramzan 2011	246	75	POP, Einschluss von Monitoring Patienten, 0,4 - 20 J (7,3 J)	MOV und Sepsis mit Beatmungspflichtigkeit und Katecholaminbedarf assoziiert mit hoher Mortalität.
Owens 2011	55	77	POP, 1 Mo - 17 J	Mortalität POP gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht. Mortalität bei Vorliegen einer malignen Systemerkrankung erhöht.
Faqih 2012	12	58	POP mit HFO > 24 h beatmet, 0,4 - 13 J (3,5 J)	Verbesserung des Gasaustausches, des alveoloarteriellen Sauerstoffgradienten und des OI.
Faraci 2013	54	52	POP, 0 - 21 J	OV als RF für hohe Mortalität. Niedrige Mortalität bei Aufnahme nach 2005 und nichtmaligner Grunderkrankung.
Maude 2014	553	81	Patienten mit AML innerhalb von 9 Mo nach Diagnose, 1 Mo - 18 J	Mortalität von septischen AML Patienten gleich der septischer Patienten ohne OG. Mortalität zur Anzahl der OV assoziiert. Abnahme der Mortalität bei Vergleich zweier Zeiträume.

*ALL, Akute Lymphoblastische Leukämie; AML, Akute Myeloische Leukämie; OV, Organversagen; KV, Kreislaufversagen; NV, Nierenversagen; PV, pulmonales Versagen; OG, onkologische Grunderkrankung; Mo, Monat; J, Jahr; POP, pädiatrisch-onkologische Patienten; h, Stunden; OI, Oxygenierungsindex; RF, Riskofaktor; MV, mechanische Beatmung; SZT, Stammzelltransplantation; NIV, nichtinvasive Beatmung; n, Anzahl; ÜL, Überleben; BIPAP, Biphasic Airway Pressure; HFO, Hochfrequenzoszillation.*

## 6.5. Multivariate Analyse

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigte, dass die Mortalität pädiatrisch-onkologischer Patienten auf der Kinderintensivstation im Wesentlichen von der Aufnahmeindikation bestimmt wurde. Alle zum Monitoring bzw. für die Durchführung von Prozeduren aufgenommenen Patienten überlebten. Todesfälle traten ausschließlich in der Gruppe der aufgrund von vital bedrohlichen Komplikationen behandelten Patienten auf. Deshalb wurde die multivariate Analyse auf die Untersuchung der bei diesen Patienten gefundenen Risikofaktoren beschränkt. Die Auswahl der analysierten Risikofaktoren orientierte sich an der Untersuchung der Beziehungen dieser untereinander, klinischen Erfahrungen und der Auswertung der Literatur. Systemische Infektionen wurden nicht berücksichtigt, da die Mortalität bei Sepsis maßgeblich durch das Ausmaß des Organversagens bestimmt wird und das Auftreten einer systemischen Infektion in der univariaten Analyse statistisch nicht als Risikofaktor bestätigt werden konnte. Zudem wurde auf die Einbeziehung von in der univariaten Analyse hochsignifikanten Risikofaktoren wie pulmonales und kardiozirkulatorisches Versagen verzichtet, da diese in das Ausmaß des Organversagens einfließen. Der in der univariaten Analyse für eine günstige Prognose hochsignifikante Faktor Aufnahme  $\leq 28$  Tage nach Erstdiagnose der onkologischen Grunderkrankung wurde nicht berücksichtigt, weil bei Patienten in dieser Gruppe Organversagen selten waren und anzunehmen ist, dass die niedrige Mortalität ebenfalls von diesem Risikofaktor, bzw. dessen Fehlen bestimmt wird. Diese Hypothese war in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der geringen Fallzahl und niedrigen Mortalität bei früher Aufnahme (1 Todesfall) nicht prüfbar. Obwohl Hinweise existieren, dass die Grunderkrankung die Prognose nicht nur hinsichtlich des onkologischen, sondern auch des intensivmedizinischen Outcome beeinflusst, wurde dieser Risikofaktor aufgrund der breiten Streuung der zugrundeliegenden Grunderkrankungen nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen. Eine Analyse der zur Vereinfachung gewählten Diagnosegruppen erschien auch aufgrund der fehlenden Relevanz dieser in der univariaten Analyse nicht sinnvoll. Zudem kann sich die Prognose der Einzelerkrankungen innerhalb einer Gruppe erheblich unterscheiden. Die onkologische Grunddiagnose beeinflusst über die Therapie und entsprechenden therapieassoziierten Komplikationen die Organfunktionen und damit das Ausmaß des Organversagens. Die erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen konnten aus medizinischen Erwägungen heraus, trotz ihrer hochsignifikanten Assoziation mit einem ungünstigen Outcome nicht in die



multivariate Analyse einbezogen werden, da sie als Reaktion auf und damit als Äquivalent der entsprechenden Organversagen zu werten sind. Die Korrelation von erweiterten intensivmedizinischen Maßnahmen mit der Mortalität bedeutet nicht, dass die Anwendung von mechanischer Beatmung, der Dialyse und/ oder von Katecholaminen die Mortalität erhöht, sondern unterstützt die Assoziation von Organversagen und einem ungünstigen Outcome. Kommende Untersuchungen sollten klären, ob der frühere Einsatz erweiterter intensivmedizinischer Maßnahmen zu einer Senkung der Mortalität beitragen kann, oder ob dann der Einfluss therapieassoziierter Komplikationen überwiegt.

Die multivariate Analyse bestätigte für die untersuchte Patientengruppe übereinstimmend mit den Resultaten anderer Autoren die Hypothese, dass das Überleben maßgeblich vom Ausmaß des Organversagens bestimmt wird [80,85,128,243]. Patienten, bei denen 3 oder mehr Organe betroffen waren hatten eine Mortalität von 66%. Der spätere Behandlungszeitraum (2006 – 2012) war in der multivariaten Analyse signifikant mit einem besseren Outcome assoziiert. Dies entspricht einer pädiatrisch-onkologische Patienten, wie Patienten nach Stammzelltransplantation einschließenden Analyse, die für die Gesamtgruppe eine signifikante Verbesserung der Prognose bei späterer Behandlungsperiode fand [67]. Mögliche Ursachen hierfür wurden bereits an anderer Stelle diskutiert. In der vorgelegten Analyse war eine vorangegangene allogene Stammzelltransplantation in der multivariaten Analyse nicht signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Hier dürfte auch die geringe Anzahl der berücksichtigten Patienten eine Rolle für die fehlende statistische Signifikanz gespielt haben. In einer mehr als 350 Behandlungsfälle mit Sepsis einschließende und durch eine geringe Mortalität gekennzeichnete Studie waren allogene Stammzelltransplantationen dagegen auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Risikofaktor für das Versterben [62]. Die fehlende Signifikanz in der multivariaten Analyse für den PRISM Score  $\geq 10$  war nicht überraschend, da Trennschärfe und prognostische Bedeutung des PRISM Score schon in der univariaten Analyse gering waren. Allerdings beschrieben Dursun et al. wie auch Fiser et al. den PRISM Score auch in der multivariaten Analyse als signifikanten Risikofaktor [62,85]. Die Autoren verwendeten im Gegensatz zu uns die mehr Variablen einschließende 3. Version (PRISM III Score). Andere in multivariaten Analysen gefundene Risikofaktoren waren Pilzsepsis, Bedarf an multiplen Katecholaminen, kardiopulmonales Versagen, pulmonale Infektion und Dauer der Granulozytopenie [62,88,243] (Tabelle 28).

Im Gegensatz zu medizinisch nicht beeinflussbaren Risikofaktoren sind Organdysfunktionen bzw. Organversagen durch entsprechende pädiatrisch-onkologische und intensivmedizinische Strategien überbrück- bzw. therapierbar. Organfunktionen schonende bzw. wiederherstellende Therapien sind bei frühem Beginn erfolgversprechender als nach Eintreten eines manifesten Organversagens [50,81,264]. Zudem ist bei Intervention in der Frühphase der Organdysfunktion die notwendige Aggressivität der Therapie oft geringer, als bei fortgeschrittener Organschädigung oder manifestem Organversagen. Hieraus resultieren weniger Nebenwirkungen und Komplikationen und in der Folge eine geringere Rate und Schwere von Intensivtherapie assoziierten Langzeitfolgen [259]. Daher plädieren wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren für eine frühzeitige Übernahme kritisch kranker Kinder auf die Intensivstation [50,108,162,259].

Zusammenfassend unterstreicht die multivariate Analyse die überragende Bedeutung des Organversagens für die Prognose von aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen intensivmedizinisch betreuten pädiatrisch-onkologischen Patienten. Das Ausmaß des Organversagens beeinflusste die Mortalität auf der KITS stärker als eine allogene Stammzelltransplantation in der Anamnese oder ein erhöhter PRISM Score. Zudem wurde die in der univariaten Analyse gefundene Verbesserung der Prognose von zwischen 2006 und 2012 behandelten Patienten bestätigt. Die fehlende Relevanz des PRISM Score zeigt das dieses mittlerweile über 35 Jahre alte Scoring System unter den Bedingungen der heutigen pädiatrischen Onkologie und Intensivmedizin durch modernere Prognoseparameter ersetzt werden sollte.

## **6.6. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Bedeutung der pädiatrischen Intensivmedizin für das kideronkologische Zentrum des UK Halle unter besonderer Berücksichtigung der sich weiter entwickelnden Rolle der KITS und des klinischen Verlaufes der wegen vital bedrohlicher Komplikationen intensivmedizinisch behandelten pädiatrisch-onkologischen Patienten untersucht.

Im Untersuchungszeitraum haben sich die personellen und organisatorischen Voraussetzungen innerhalb der Kinderklinik des UK Halle geändert. Wir analysierten, inwiefern diese Anpassungen die Funktion der pädiatrischen Intensivstation in der

Behandlung pädiatrisch-onkologischer Patienten beeinflusste. In diesem Zusammenhang analysierten wir mögliche Risikofaktoren für das Überleben der auf der pädiatrischen Intensivstation des UK Halle aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen behandelten Patienten und stellten die Ergebnisse in Kontext zur Literatur. Von einigen Autoren wurde eine gebesserte Prognose intensivtherapiepflichtiger pädiatrisch-onkologischer Patienten gesehen. Daher untersuchten wir das Outcome der von uns beschriebenen Kohorte auch unter der Fragestellung der Reproduzierbarkeit dieser Aussagen.

In der 1028 Behandlungsfälle und die Jahre 1998 - 2012 umfassenden monozentrischen und retrospektiven Analyse wurden 612 Aufnahmen für die Durchführung von Prozeduren und 328 zum Monitoring identifiziert. 88 Aufnahmen erfolgten aufgrund lebensbedrohlicher Komplikationen. Der intensivmedizinische Verlauf von allen Behandlungsfällen wurde hinsichtlich der Aufnahmeindikationen, des Auftretens von Komplikationen, der Verweildauer und des primären Outcomeparameters (Entlassung lebend von der Intensivstation) beschrieben. Die 88 aufgrund vital bedrohlicher Komplikationen aufgenommenen Behandlungsfälle wurden zusätzlich uni- und multivariat bezüglich Risikofaktoren und des langfristigen Überlebens analysiert.

Die Analyse des klinischen Verlaufs von intensivmedizinisch betreuten pädiatrisch-onkologischen Patienten ergab:

- Die Bedeutung der pädiatrischen Intensivmedizin für die Betreuung pädiatrisch-onkologischer Patienten ist im Untersuchungszeitraum gestiegen. Dies lag vor allem an der steigenden Beanspruchung zur Durchführung von Prozeduren. Die Anzahl der auf der KITS durchgeführten Prozeduren in dieser Patientengruppe stieg von 89 (1998 – 2005) auf 523 (2006 – 2012). Die ebenfalls gestiegenen Aufnahmezahlen zum Monitoring sind nicht auf einen Zuwachs postoperativer Übernahmen, sondern durch die Verlagerung überwachungspflichtiger aber nicht vital bedrohter Patienten in den kinderintensivmedizinischen Bereich erklärbar. Die Anzahl der Aufnahmen aufgrund lebensbedrohlicher Komplikationen blieb im Untersuchungszeitraum nahezu konstant. Die Umsetzung der erweiterten Funktion der KITS war mit der Entwicklung neuer Standards unter Beachtung von Leitlinien verbunden.
- Für die Durchführung von Prozeduren bzw. zum Monitoring aufgenommene Patienten wiesen eine sehr gute Prognose auf, während bei aufgrund vital

bedrohlicher Komplikationen aufgenommenen Patienten weiterhin eine hohe Mortalität bestand.

- Die häufigsten Gründe für die Übernahme eines pädiatrisch-onkologischen Patienten auf die Kinderintensivstation aus vitaler Indikation waren Infektionen und durch Erkrankung oder Therapie assoziierte Komplikationen hervorgerufene drohende bzw. manifeste Organversagen.
- Von 88 Behandlungsfällen wurden 55 lebend von der KITS entlassen. 37/ 72 Patienten lebten nach 6 Monaten und 32/ 72 am Ende des Follow-up.
- In der univariaten Analyse waren Lungenversagen, Kreislaufversagen, Leberversagen, Nierenversagen und neurologisches Versagen mit einer signifikant höheren Mortalität auf der KITS assoziiert. Dies galt auch das Versagen von mehr als 2 Organsystemen, Aufnahme > 28 Tagen nach Erstdiagnose, allogene Stammzelltransplantation in der Anamnese und einen PRISM Score  $\geq 10$  bei Aufnahme. Alter > 6 Jahre, Geschlecht, Sepsis, hämatologisches oder gastrointestinales Versagen waren dagegen keine signifikanten Risikofaktoren. In der multivariaten Analyse waren die Anzahl (> 2) der den Intensivaufenthalt komplizierenden Organversagen und Behandlung zwischen 1998 – 2005 die wichtigsten Prognosefaktoren. Das Überleben auf der Kinderintensivstation wird hauptsächlich vom Organversagen bestimmt. Hier unterscheiden sich pädiatrisch-onkologische Patienten nicht von intensivtherapiepflichtigen Kindern ohne maligne Grunderkrankung.
- Die Überlebensrate auf der KITS (bezogen auf Patienten) stieg im Vergleich der Zeiträume 1998 – 2005 und 2006 – 2012 von 44% auf 69%. Die günstigere Prognose ist möglicherweise auf die verbesserten pädiatrisch-onkologischen bzw. intensivmedizinischen Möglichkeiten und eine intensivere Zusammenarbeit von Kinderonkologie und Intensivmedizin zurückzuführen.

Zusammenfassend hat sich die KITS von einer im Kontext der Versorgung krebserkrankter Kinder für die postoperative und intensivmedizinische Versorgung zuständigen Station zu einer in therapeutische und diagnostische Prozesse integrierten Einheit weiterentwickelt. Hiervon haben Patienten und deren Angehörige, die pädiatrische Intensivmedizin und die pädiatrische Onkologie profitiert. Ein strukturiertes und leitliniengerechtes Management liegt im Interesse der Patientensicherheit und Zufriedenheit. Bei der Behandlung kritischer Komplikationen sind Erkennung, Prophylaxe und Therapie des Organversagens wichtig. Daher ist die frühzeitige

intensivmedizinische Betreuung betroffener Kinder ein möglicher Faktor zur Verbesserung der Prognose intensivtherapiepflichtiger Kinder und Jugendlicher mit einer onkologischen Grunderkrankung. Dieses erfordert eine gute Zusammenarbeit aller beteiligten Subdisziplinen.

## 7. Literatur

1. GBA.(2013) Richtlinie zur Kinderonkologie, KiOn-RL. Im Internet: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-841/KiOn-RL\\_2013-11-06.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-841/KiOn-RL_2013-11-06.pdf)
2. Kinderkrebsregister D.(2013) Jahresberichte. Im Internet: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/veroeffentlichungen/jahresbericht.html>
3. GPOH. Im Internet: [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)
4. Rossig C, Juergens H, Schrappe M, Moericke A, Henze G, von Stackelberg A, Reinhardt D, Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Gadner H, Mann G, Schellong G, Mauz-Koerholz C, Dirksen U, Bielack S, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, Calaminus G, Kaatsch P, Creutzig U (2013) Effective childhood cancer treatment: the impact of large scale clinical trials in Germany and Austria. *Pediatr Blood Cancer* 60: 1574-1581.
5. Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlen J, Bergstrasser E, Fossa A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Korholz D (2010) Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 28: 3680-3686.
6. Schneider DT (2013) Registries, diagnostic studies, and therapeutic interventional trials: generating evidence in a broad perspective. *Klin Padiatr* 225: 293-295.
7. Schellong G, Hornig-Franz I, Rath B, Ritter J, Riepenhausen M, Kabisch H, Goldschmitt-Wuttge B, Schmidt P, Niethammer D, Gaedicke G, et al. (1994) [Reducing radiation dosage to 20-30 Gy in combined chemo-/radiotherapy of Hodgkin's disease in childhood. A report of the cooperative DAL-HD-87 therapy study]. *Klin Padiatr* 206: 253-262.
8. Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorffel W, Korholz D, Mann G, Rath B, Reiter A, Weissbach G, Riepenhausen M, Thiemann M, Schwarze EW (1999) High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 17: 3736-3744.
9. Schrappe M, Moricke A, Reiter A, Henze G, Welte K, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Gruhn B, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Debatin KM, Ratei R, Stanulla M, Beier R, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M (2013) Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr* 225 Suppl 1: S62-72.
10. Sison EA, Brown P (2013) Does hematopoietic stem cell transplantation benefit infants with acute leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013: 601-604.
11. Science JMECfCDaC (2007) Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Rare Diseases in the Pediatric Population.

12. Shenoy S (2013) Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. *Ther Adv Hematol* 4: 335-344.
13. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A (2013) A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 9: 561-574; quiz 575.
14. Suttorp M, Claviez A, Bader P, Peters C, Gadner H, Ebell W, Dilloo D, Kremens B, Kabisch H, Fuhrer M, Zintl F, Gobel U, Klingebiel T (2009) Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr* 221: 351-357.
15. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G (2012) The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2: 14.
16. Chao NJ, Blume KG (1989) Bone marrow transplantation. Part I--Allogeneic. *West J Med* 151: 638-643.
17. Thol F, Kolking B, Damm F, Reinhardt K, Klusmann JH, Reinhardt D, von Neuhoff N, Brugman MH, Schlegelberger B, Suerbaum S, Krauter J, Ganser A, Heuser M (2012) Next-generation sequencing for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD or NPM1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer* 51: 689-695.
18. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, van der Velden VH, Beverloo BB, den Boer ML, Pieters R, Reinhardt D, Dworzak M, Rosenberg J, Manos G, Agrawal S, Strauss L, Baruchel A, Kearns PR (2013) Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 31: 2460-2468.
19. Hartsink-Segers SA, Zwaan CM, Exalto C, Luijendijk MW, Calvert VS, Petricoin EF, Evans WE, Reinhardt D, de Haas V, Hedtjarn M, Hansen BR, Koch T, Caron HN, Pieters R, Den Boer ML (2013) Aurora kinases in childhood acute leukemia: the promise of aurora B as therapeutic target. *Leukemia* 27: 560-568.
20. Schulte JH, Schulte S, Heukamp LC, Astrahantseff K, Stephan H, Fischer M, Schramm A, Eggert A (2013) Targeted Therapy for Neuroblastoma: ALK Inhibitors. *Klin Padiatr* 225: 303-308.
21. Magnani CF, Tettamanti S, Maltese F, Turazzi N, Biondi A, Biagi E (2013) Advanced targeted, cell and gene-therapy approaches for pediatric hematological malignancies: results and future perspectives. *Front Oncol* 3: 106.
22. Koehler R, Bartram CR (2013) [Molecular genetic detection of minimal residual disease (MRD) in children with acute lymphoblastic leukemia]. *Klin Padiatr* 225 Suppl 1: S40-44.
23. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D (2013) Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klin Padiatr* 225 Suppl 1: S79-86.
24. Kannan S, Sutphin RM, Hall MG, Golfman LS, Fang W, Nolo RM, Akers LJ, Hammitt RA, McMurray JS, Kornblau SM, Melnick AM, Figueroa ME, Zweidler-

- McKay PA (2013) Notch activation inhibits AML growth and survival: a potential therapeutic approach. *J Exp Med* 210: 321-337.
25. Yang L, Cao L, Yang M, Tang D, Kang R, Min X, Zhu S, Yu Y (2013) Hsp27: a novel therapeutic target for pediatric M4/M5 acute myeloid leukemia. *Oncol Rep* 29: 1459-1466.
  26. Barth M, Raetz E, Cairo MS (2012) The future role of monoclonal antibody therapy in childhood acute leukaemias. *Br J Haematol* 159: 3-17.
  27. Luders H, Ruhl U, Marciniak H, Haerting J, Claviez A, Mann G, Schellong G, Wickmann L, Dorffel W (2014) The impact of central review and central therapy planning on the treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer* 50: 425-433.
  28. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Gobel U (2000) Quality of life in children and adolescents with cancer. First results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL questionnaire. *Klin Padiatr* 212: 211-215.
  29. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Gobel U (2007) Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: the influence of reported late effects on health related quality of life. *Klin Padiatr* 219: 152-157.
  30. (PSAPOH) PAidGfPOuH (2013) S3-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ 2013.
  31. Miser AW (1987) Assessment and treatment of pain in children with cancer. *Anesth Prog* 34: 116-118.
  32. Hockenberry MJ, McCarthy K, Taylor O, Scarberry M, Franklin Q, Louis CU, Torres L (2011) Managing painful procedures in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 33: 119-127.
  33. Zeltzer LK, Altman A, Cohen D, LeBaron S, Munuksela EL, Schechter NL (1990) American Academy of Pediatrics Report of the Subcommittee on the Management of Pain Associated with Procedures in Children with Cancer. *Pediatrics* 86: 826-831.
  34. Rocha EM, Marche TA, von Baeyer CL (2009) Anxiety influences children's memory for procedural pain. *Pain Res Manag* 14: 233-237.
  35. von Baeyer CL, Marche TA, Rocha EM, Salmon K (2004) Children's memory for pain: overview and implications for practice. *J Pain* 5: 241-249.
  36. Neuhauser C, Wagner B, Heckmann M, Weigand MA, Zimmer KP (2010) Analgesia and sedation for painful interventions in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 107: 241-247, I-II, I.
  37. Cravero JP, Blike GT, Beach M, Gallagher SM, Hertzog JH, Havidich JE, Gelman B (2006) Incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia for procedures outside the operating room: report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Pediatrics* 118: 1087-1096.
  38. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT (2011) Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics* 3: 53-72.



39. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE (2003) Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 349: 1157-1167.
40. Cote CJ, Karl HW, Notterman DA, Weinberg JA, McCloskey C (2000) Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics* 106: 633-644.
41. Tayman C, Rayyan M, Allegaert K (2011) Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther* 16: 170-184.
42. Junger A, Engel J, Quinzio L, Banzhaf A, Jost A, Hempelmann G (2002) [Risk predictors, scoring systems and prognostic models in anesthesia and intensive care. Part I: anesthesia]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 520-527.
43. Cravero JP (2009) Risk and safety of pediatric sedation/anesthesia for procedures outside the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 509-513.
44. Cote CJ, Notterman DA, Karl HW, Weinberg JA, McCloskey C (2000) Adverse sedation events in pediatrics: a critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics* 105: 805-814.
45. van Gestel JP, Bollen CW, van der Tweel I, Boelens JJ, van Vught AJ (2008) Intensive care unit mortality trends in children after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-regression analysis. *Crit Care Med* 36: 2898-2904.
46. Thiery G, Azoulay E, Darmon M, Cioldi M, De Miranda S, Levy V, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR, Schlemmer B (2005) Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 23: 4406-4413.
47. Butt W, Barker G, Walker C, Gillis J, Kilham H, Stevens M (1988) Outcome of children with hematologic malignancy who are admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 16: 761-764.
48. Heney D, Lewis IJ, Lockwood L, Cohen AT, Bailey CC (1992) The intensive care unit in paediatric oncology. *Arch Dis Child* 67: 294-298.
49. Randolph AG, Zollo MB, Egger MJ, Guyatt GH, Nelson RM, Stidham GL (1999) Variability in physician opinion on limiting pediatric life support. *Pediatrics* 103: e46.
50. Darmon M, Azoulay E (2009) Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. *Curr Opin Oncol* 21: 318-326.
51. Youngner SJ, Allen M, Montenegro H, Hreha J, Lazarus H (1988) Resolving problems at the intensive care unit/oncology unit interface. *Perspect Biol Med* 31: 299-308.
52. Faraci M, Bagnasco F, Giardino S, Conte M, Micalizzi C, Castagnola E, Lampugnani E, Moscatelli A, Franceschi A, Carcillo JA, Haupt R (2013) Intensive Care Unit Admission in Children With Malignant or Nonmalignant Disease: Incidence, Outcome, and Prognostic Factors: A Single-Center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*

53. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B (2011) Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 1: 5.
54. Kache S, Weiss IK, Moore TB (2006) Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 10: 299-303.
55. Gonzalez-Vicent M, Marin C, Madero L, Sevilla J, Diaz MA (2005) Risk score for pediatric intensive care unit admission in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and analysis of predictive factors for survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 27: 526-531.
56. Chima RS, Abulebda K, Jodele S (2013) Advances in critical care of the pediatric hematopoietic stem cell transplant patient. *Pediatr Clin North Am* 60: 689-707.
57. Duncan CN, Lehmann LE, Cheifetz IM, Greathouse K, Haight AE, Hall MW, Herschberger A, Hill KS, Moffet JR, Morrison RR, Norris AL, Petrovic A, Spear DA, Steiner ME, Talano JA, Tamburro RF, Wagner J, McArthur J (2013) Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Crit Care Med* 14: 261-267.
58. McArthur J, Pettersen G, Jouvett P, Christensen M, Tamburro R (2011) The care of critically ill children after hematopoietic SCT: a North American survey. *Bone Marrow Transplant* 46: 227-231.
59. Hayes C, Lush RJ, Cornish JM, Foot AM, Henderson J, Jenkins I, Murphy P, Oakhill A, Pamphilon DH, Steward CG, Weir P, Wolf A, Marks DI (1998) The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 102: 666-670.
60. Jacobe S, Slater A, Butt W (2013) Paediatric intensive care: challenges and promise. *Crit Care Resusc* 15: 5-6.
61. Jacobe SJ, Hassan A, Veys P, Mok Q (2003) Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 31: 1299-1305.
62. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF (2005) Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med* 6: 531-536.
63. Bratton SL, Van Duker H, Statler KD, Pulsipher MA, McArthur J, Keenan HT (2008) Lower hospital mortality and complications after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 36: 923-927.
64. Aspesberro F, Guthrie KA, Woolfrey AE, Brogan TV, Roberts JS (2014) Outcome of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients requiring mechanical ventilation. *J Intensive Care Med* 29: 31-37.
65. Hagen SA, Craig DM, Martin PL, Plumer DD, Gentile MA, Schulman SR, Cheifetz IM (2003) Mechanically ventilated pediatric stem cell transplant recipients: effect of cord blood transplant and organ dysfunction on outcome. *Pediatr Crit Care Med* 4: 206-213.
66. Hassan NE, Mageed AS, Sanfilippo DJ, Reischman D, Duffner UA, Rajasekaran S (2013) Risk factors associated with pediatric intensive care unit

- admission and mortality after pediatric stem cell transplant: possible role of renal involvement. *World J Pediatr* 9: 140-145.
67. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, Rajasekaran S, Woodard P, Morrison RR, Howard SC, Fiser RT, Schmidt JE, Sillos EM (2008) Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 9: 270-277.
  68. Todd K, Wiley F, Landaw E, Gajewski J, Bellamy PE, Harrison RE, Brill JE, Feig SA (1994) Survival outcome among 54 intubated pediatric bone marrow transplant patients. *Crit Care Med* 22: 171-176.
  69. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, Bezman M, Zahurak ML, Piantadosi S, Frey-Simon M, Rogers MC (1994) Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Crit Care Med* 22: 1485-1491.
  70. Laws HJ, Ammann RA, Lehrnbecher T (2005) [Diagnostic procedures and management of Fever in pediatric cancer patients]. *Klin Padiatr* 217 Suppl 1: S9-16.
  71. Wingerter A DJ, Faber J. (2013) Fieber und Neutropenie nach Chemotherapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 161: 211-216.
  72. Viscoli C, Garaventa A, Boni L, Melodia A, Dini G, Cuneo R, Rizzo A, Moroni C, Rogers D, De Bernardi B (1988) Role of Broviac catheters in infections in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 7: 556-560.
  73. Viscoli C (1988) Aspects of infections in children with cancer. *Recent Results Cancer Res* 108: 71-81.
  74. van de Wetering MD, van Woensel JB, Lawrie TA (2013) Prophylactic antibiotics for preventing Gram positive infections associated with long-term central venous catheters in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD003295.
  75. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC (2014) Risk Factors and Outcomes for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in the NICU. *Pediatrics*
  76. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L (2012) Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 30: 4427-4438.
  77. Aledo A, Heller G, Ren L, Gardner S, Dunkel I, McKay SW, Flombaum C, Brown AE (1998) Septicemia and septic shock in pediatric patients: 140 consecutive cases on a pediatric hematology-oncology service. *J Pediatr Hematol Oncol* 20: 215-221.
  78. Tamburro R (2005) Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med* 6: S87-91.

79. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC (2003) The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 695-701.
80. Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N, Gortner L (2005) Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score? *Eur J Pediatr* 164: 563-567.
81. Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, Gaboury I, Menon K (2008) The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. *Pediatr Blood Cancer* 51: 584-588.
82. Maude SL, Fitzgerald JC, Fisher BT, Li Y, Huang YS, Torp K, Seif AE, Kavcic M, Walker DM, Leckerman KH, Kilbaugh TJ, Rheingold SR, Sung L, Zaoutis TE, Berg RA, Nadkarni VM, Thomas NJ, Aplenc R (2014) Outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients receiving intensive care in the United States. *Pediatr Crit Care Med* 15: 112-120.
83. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, Greenwald BM (2003) Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 4: 333-337.
84. Heying R, Schneider DT, Korholz D, Stannigel H, Lemburg P, Gobel U (2001) Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. *Crit Care Med* 29: 2276-2280.
85. Dursun O, Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Tosun O, Yesilipek A (2009) Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 31: 481-484.
86. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS (1986) Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 14: 271-274.
87. Keengwe IN, Stansfield F, Eden OB, Nelhans ND, Dearlove OR, Sharples A (1999) Paediatric oncology and intensive care treatments: changing trends. *Arch Dis Child* 80: 553-555.
88. Ben Abraham R, Toren A, Ono N, Weinbroum AA, Vardi A, Barzilay Z, Paret G (2002) Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 24: 23-26.
89. Sivan Y, Schwartz PH, Schonfeld T, Cohen IJ, Newth CJ (1991) Outcome of oncology patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 17: 11-15.
90. Marik PE (2007) Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with malignancy. *Am J Hosp Palliat Care* 24: 417-421.
91. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, Bertolini G (2011) Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med* 39: 2232-2239.
92. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E (1996) Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 109: 179-193.

93. Ambrosino N, Vaghegini G (2008) Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 31: 874-886.
94. Piastra M, De Luca D, Pietrini D, Pulitano S, D'Arrigo S, Mancino A, Conti G (2009) Noninvasive pressure-support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. *Intensive Care Med* 35: 1420-1427.
95. Schiller O, Schonfeld T, Yaniv I, Stein J, Kadmon G, Nahum E (2009) Bi-level positive airway pressure ventilation in pediatric oncology patients with acute respiratory failure. *J Intensive Care Med* 24: 383-388.
96. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH, Negri EM, Deheinzelin D, de Camargo B (2008) Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 30: 533-538.
97. Fleig V, Brenck F, Wolff M, Weigand MA (2011) [Scoring systems in intensive care medicine : principles, models, application and limits]. *Anaesthesist* 60: 963-974.
98. Marcin JP, Pollack MM (2007) Review of the acuity scoring systems for the pediatric intensive care unit and their use in quality improvement. *J Intensive Care Med* 22: 131-140.
99. Lacroix J, Cotting J (2005) Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med* 6: S126-134.
100. Apgar V (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32: 260-267.
101. Slater A, Shann F (2004) The suitability of the Pediatric Index of Mortality (PIM), PIM2, the Pediatric Risk of Mortality (PRISM), and PRISM III for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand. *Pediatr Crit Care Med* 5: 447-454.
102. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR (1988) Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 16: 1110-1116.
103. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE (1996) PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 24: 743-752.
104. Visser IH, Hazelzet JA, Albers MJ, Verlaat CW, Hogenbirk K, van Woensel JB, van Heerde M, van Waardenburg DA, Jansen NJ, Steyerberg EW (2013) Mortality prediction models for pediatric intensive care: comparison of overall and subgroup specific performance. *Intensive Care Med* 39: 942-950.
105. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K (1997) Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med* 23: 201-207.
106. Haase R, Lieser U, Kramm C, Stiefel M, Vilser C, Bernig T, Merkel N, Mauz-Korholz C, Korholz D (2011) Management of oncology patients admitted to the paediatric intensive care unit of a general children's hospital - a single center analysis. *Klin Padiatr* 223: 142-146.
107. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM (2003) MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol* 20: 643-649.

108. van Veen A, Karstens A, van der Hoek AC, Tibboel D, Hahlen K, van der Voort E (1996) The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 22: 237-241.
109. Ha EJ, Kim S, Jin HS, Bae KW, Lim HJ, Seo JJ, Park SJ (2010) Early changes in SOFA score as a prognostic factor in pediatric oncology patients requiring mechanical ventilatory support. *J Pediatr Hematol Oncol* 32: e308-313.
110. Schneider DT, Cho J, Laws HJ, Dilloo D, Gobel U, Nurnberger W (2002) Serial evaluation of the oncological pediatric risk of mortality (O-PRISM) score following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 29: 383-389.
111. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Heying R, Gobel U, Nurnberger W (2000) Introduction of the oncological pediatric risk of mortality score (O-PRISM) for ICU support following stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 25: 1079-1086.
112. Sauer H, Haase R, Lieser U, Horneff G (2008) [Preparation and monitoring of sedation and analgosedation carried out by pediatricians and pediatric training assistants]. *Klin Padiatr* 220: 189-195.
113. Cote CJ, Wilson S (2008) Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Paediatr Anaesth* 18: 9-10.
114. ASA.(2013) ASA Physical Status Classification System. Im Internet: <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>
115. Gottschling S, Meyer S, Krenn T, Reinhard H, Lothschuetz D, Nunold H, Graf N (2005) Propofol versus midazolam/ketamine for procedural sedation in pediatric oncology. *J Pediatr Hematol Oncol* 27: 471-476.
116. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2: 81-84.
117. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307: 2526-2533.
118. Hayden WR (1994) Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 124: 657-658.
119. Bindl L, Nicolai T (2005) [Management of septic shock and acquired respiratory distress syndrome in pediatric cancer patients]. *Klin Padiatr* 217 Suppl 1: S130-142.
120. Scholz H BB, Heininger U, Kreth W, Roos R. *DGPI Handbuch*; 2003
121. Greenland S, Pearl J, Robins JM (1999) Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 10: 37-48.
122. Textor J, Hardt J, Knuppel S (2011) DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology* 22: 745.
123. Haase R, Merkel N, Diwan O, Elsner K, Kramm CM (2009) Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klin Padiatr* 221: 374-378.

124. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J (2000) Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 3718-3721.
125. Volakli EA, Sdougka M, Drossou-Agakidou V, Emporiadou M, Reizoglou M, Giala M (2012) Short-term and long-term mortality following pediatric intensive care. *Pediatr Int* 54: 248-255.
126. Houdemont SP, De Carli E, Delion M, Ringuier B, Chapotte C, Jeudy C, Mercier P, Granry JC, Rialland X (2011) Short-term neurological outcome of children after surgery for brain tumors: incidence and characteristics in a pediatric intensive care unit. *Childs Nerv Syst* 27: 933-941.
127. Malek MM, Shah SR, Atri P, Paredes JL, DiCicco LA, Sindhi R, Soltys KA, Mazariegos GV, Kane TD (2010) Review of outcomes of primary liver cancers in children: our institutional experience with resection and transplantation. *Surgery* 148: 778-782; discussion 782-774.
128. Parsons SJ TK, Wensley DF (2001) Outcome and predictors of mortality in pediatric oncology patients requiring intensive care. *J Intensiv Care Med* 16: 29-34.
129. Mekitarian Filho E, Brunow de Carvalho W, Cavalheiro S, Horigoshi NK, Freddi NA (2011) Perioperative factors associated with prolonged intensive care unit and hospital length of stay after pediatric neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 47: 423-429.
130. Murphy S (2012) Pediatric neurocritical care. *Neurotherapeutics* 9: 3-16.
131. Fernandez de Sevilla Estrach M, Cambra Lasaosa FJ, Segura Matute S, Guillen Quesada A, Palomeque Rico A (2009) [Pediatric intensive care after brain tumor surgery]. *An Pediatr (Barc)* 70: 282-286.
132. Spentzas T, Escue JE, Patters AB, Varelak PN (2010) Brain tumor resection in children: neurointensive care unit course and resource utilization. *Pediatr Crit Care Med* 11: 718-722.
133. Vogel WH (2010) Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 14: E10-21.
134. Kulkarni HS, Kasi PM (2012) Rituximab and cytokine release syndrome. *Case Rep Oncol* 5: 134-141.
135. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS (2012) Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. *Crit Care* 16: 231.
136. Lim LC, Koh LP, Tan P (1999) Fatal cytokine release syndrome with chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a 71-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 17: 1962-1963.
137. Seifert G, Reindl T, Lobitz S, Seeger K, Henze G (2006) Fatal course after administration of rituximab in a boy with relapsed ALL: a case report and review of literature. *Haematologica* 91: ECR23.
138. FDA.(2014) Rituximab Adverse Events and Side Effects Reported to the FDA (AERS). In Internet: <http://www.drugcite.com/?q=rituximab>

139. Joerger M (2012) Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann Oncol* 23 Suppl 10: x313-319.
140. Baldo BA (2013) Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology* 2: e26333.
141. Stauch D, Dernier A, Sarmiento Marchese E, Kunert K, Volk HD, Pratschke J, Kotsch K (2009) Targeting of natural killer cells by rabbit antithymocyte globulin and campath-1H: similar effects independent of specificity. *PLoS One* 4: e4709.
142. Remberger M, Mattsson J, Ringden O (2001) Polyclonal anti-T-cell globulin as part of the preparative regimen for pediatric allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatr Transplant* 5: 285-292.
143. Strassburg HM (2010) [Possibilities and limits of social pediatrics in Germany]. *Kinderkrankenschwester* 29: 94-98.
144. Sauer H, Roland H, Ulla L, Ortrud D, Jurgen F (2012) Leukapheresis in children weighing less than 20 kg. *Pediatr Blood Cancer* 58: 627-629.
145. Kanold J, Halle P, Berger M, Rapatel C, Palcoux JB, Rouzier C, deLumley L, Vannier JP, Stephan JL, Demeocq F (1999) Large-volume leukapheresis procedure for peripheral blood progenitor cell collection in children weighing 15 kg or less: efficacy and safety evaluation. *Med Pediatr Oncol* 32: 7-10.
146. Orbach D, Hojjat-Assari S, Doz F, Pacquement H, Guillaume A, Mathiot C, Zucker JM, Michon J (2003) Peripheral blood stem cell collection in 24 low-weight infants: experience of a single centre. *Bone Marrow Transplant* 31: 171-174.
147. Krauss B, Green SM (2006) Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 367: 766-780.
148. Langan ML, Mallory M, Hertzog J, Lowrie L, Cravero J (2012) Physiologic monitoring practices during pediatric procedural sedation: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Arch Pediatr Adolesc Med* 166: 990-998.
149. C. Philippi-Höhne C BK, Wulff B, Schmitz B, Strauß J, Reinhold P. (2010) Analgosedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Kindesalter. *Anästh Intensivmed*: S603 - S614.
150. Stange MA, Tutarel O, Pischke S, Schneider A, Strassburg CP, Becker T, Barg-Hock H, Basturk M, Wursthorn K, Cornberg M, Ott M, Greten TF, Manns MP, Wedemeyer H (2010) Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: role of rituximab. *Z Gastroenterol* 48: 258-263.
151. Pellier I, Monrigal JP, Le Moine P, Rod B, Rialland X, Granry JC (1999) Use of intravenous ketamine-midazolam association for pain procedures in children with cancer. A prospective study. *Paediatr Anaesth* 9: 61-68.
152. Cheuk DK, Wong WH, Ma E, Lee TL, Ha SY, Lau YL, Chan GC (2005) Use of midazolam and ketamine as sedation for children undergoing minor operative procedures. *Support Care Cancer* 13: 1001-1009.
153. Meyer S, Aliani S, Graf N, Reinhard H, Gottschling S (2003) Sedation with midazolam and ketamine for invasive procedures in children with malignancies and hematological disorders: a prospective study with reference to the sympathomimetic properties of ketamine. *Pediatr Hematol Oncol* 20: 291-301.



154. Antmen B, Sasmaz I, Birbicer H, Ozbek H, Burgut R, Isik G, Kilinc Y (2005) Safe and effective sedation and analgesia for bone marrow aspiration procedures in children with alfentanil, remifentanil and combinations with midazolam. *Paediatr Anaesth* 15: 214-219.
155. Roback MG, Wathen JE, Bajaj L, Bothner JP (2005) Adverse events associated with procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department: a comparison of common parenteral drugs. *Acad Emerg Med* 12: 508-513.
156. Cravero JP, Blike GT (2004) Pediatric sedation. *Curr Opin Anaesthesiol* 17: 247-251.
157. Yagiela JA, Cote CJ, Notterman DA, Karl HW, Weinberg JA, McCloskey C (2001) Adverse sedation events in pediatrics. *Pediatrics* 107: 1494.
158. Motas D, McDermott NB, VanSickle T, Friesen RH (2004) Depth of consciousness and deep sedation attained in children as administered by nonanaesthesiologists in a children's hospital. *Paediatr Anaesth* 14: 256-260.
159. Dial S, Silver P, Bock K, Sagy M (2001) Pediatric sedation for procedures titrated to a desired degree of immobility results in unpredictable depth of sedation. *Pediatr Emerg Care* 17: 414-420.
160. Kato Y, Maeda M, Aoki Y, Ishii E, Ishida Y, Kiyotani C, Goto S, Sakaguchi S, Sugita K, Tokuyama M, Nakadate H, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A (2014) Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients. *Pediatr Int*
161. Owens C, Mannion D, O'Marcaigh A, Waldron M, Butler K, O'Meara A (2011) Indications for admission, treatment and improved outcome of paediatric haematology/oncology patients admitted to a tertiary paediatric ICU. *Ir J Med Sci* 180: 85-89.
162. Susiva C, Keeratiruangrong S (2002) Outcome of pediatric oncologic patients in the respiratory intensive care unit: Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 85 Suppl 2: S564-568.
163. Ruggiero A, Attina G, Piastra M, Maurizi P, Mastrangelo S, Pietrini D, Riccardi R (2009) Severe hyperleukocytosis and multifocal intracranial haemorrhage: not always a fatal outcome. *Int J Hematol* 90: 87-90.
164. Koenig MK, Sitton CW, Wang M, Slopis JM (2008) Central nervous system complications of blastic hyperleukocytosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: diagnostic and prognostic implications. *J Child Neurol* 23: 1347-1352.
165. Macfarlane RJ, McCully BJ, Fernandez CV (2004) Rasburicase prevents tumor lysis syndrome despite extreme hyperleukocytosis. *Pediatr Nephrol* 19: 924-927.
166. Lanzkowsky P. Management of oncologic emergencies. In *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4. Aufl. Burlington, San Diego, London: Elsevier Academic Press; 2005
167. Bunin NJ, Pui CH (1985) Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 3: 1590-1595.
168. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T (2004) Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing

- therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 22: 4384-4393.
169. Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G (1987) Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer* 60: 3071-3079.
  170. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, Jurgens H, Kabisch H, Reiter A, Riehm H, Gadner H, Schellong G (2005) Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 19: 2030-2042.
  171. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK (1992) Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood* 79: 871-875.
  172. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT (2005) Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 45: 10-15.
  173. Locatelli F, Rossi F (2005) Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 147: 61-68.
  174. Altman A (2001) Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 28: 3-8.
  175. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, Pession A, Rosti G, Santoro A, Zinzani PL, Tura S (2008) Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 93: 1877-1885.
  176. Wilde JT, Davies JM (1990) Haemostatic problems in acute leukaemia. *Blood Rev* 4: 245-251.
  177. Lam WA, Rosenbluth MJ, Fletcher DA (2008) Increased leukaemia cell stiffness is associated with symptoms of leucostasis in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 142: 497-501.
  178. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M (2002) Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 6: 15-23.
  179. Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber MJ, Jr. (2007) Tumor lysis syndrome. *Semin Thromb Hemost* 33: 397-407.
  180. McKee LC, Jr., Collins RD (1974) Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine (Baltimore)* 53: 463-478.
  181. Soares FA, Landell GA, Cardoso MC (1992) Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases. *Am J Hematol* 40: 28-32.
  182. Zarkovic M, Kwaan HC (2003) Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost* 29: 535-542.
  183. Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS, Finklestein JZ, Sather HN, Reaman GH, Bleyer WA, Hammond GD (1988) The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 6: 1425-1432.

184. Bunin NJ, Kunkel K, Callihan TR (1987) Cyto-reductive procedures in the early management in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children. *Med Pediatr Oncol* 15: 232-235.
185. Strauss RA, Gloster ES, McCallister JA, Jimenez JF, Neuberg RW, Berry DH (1985) Acute cyto-reduction techniques in the early treatment of hyperleukocytosis associated with childhood hematologic malignancies. *Med Pediatr Oncol* 13: 346-351.
186. Chen KH, Liu HC, Liang DC, Hou JY, Huang TH, Chang CY, Yeh TC (2014) Minimally early morbidity in children with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis treated with prompt chemotherapy without leukapheresis. *J Formos Med Assoc*
187. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, Sung L (2014) Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res*
188. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, Ottmann OG (2007) Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 47: 1843-1850.
189. Blum W, Porcu P (2007) Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. *Semin Thromb Hemost* 33: 350-354.
190. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbling MJ, O'Brien S, Anderlini P, Donato M, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Estey E (2001) Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 42: 67-73.
191. Porcu P, Danielson CF, Orazi A, Heerema NA, Gabig TG, McCarthy LJ (1997) Therapeutic leukapheresis in hyperleucocytic leukaemias: lack of correlation between degree of cyto-reduction and early mortality rate. *Br J Haematol* 98: 433-436.
192. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ (1995) Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23: 1638-1652.
193. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D (1996) The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 276: 802-810.
194. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) 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* 22: 707-710.
195. Vincent JL, Moreno R (2010) Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 14: 207.
196. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE (1981) APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9: 591-597.

197. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R, Villers D (1984) A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 12: 975-977.
198. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS (1985) A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 13: 519-525.
199. Harrison DA, Parry GJ, Carpenter JR, Short A, Rowan K (2007) A new risk prediction model for critical care: the Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC) model. *Crit Care Med* 35: 1091-1098.
200. Meert K, Lieh-Lai M, Sarnaik I, Sarnaik A (1991) The role of intensive care in managing childhood cancer. *Am J Clin Oncol* 14: 379-382.
201. Singer K, Subbaiah P, Hutchinson R, Odetola F, Shanley TP (2011) Clinical course of sepsis in children with acute leukemia admitted to the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 12: 649-654.
202. Tilford JM, Roberson PK, Lensing S, Fiser DH (1998) Differences in pediatric ICU mortality risk over time. *Crit Care Med* 26: 1737-1743.
203. Diaz de Heredia C, Moreno A, Olive T, Iglesias J, Ortega JJ (1999) Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant* 24: 163-168.
204. Cheuk DK, Ha SY, Lee SL, Chan GC, Tsoi NS, Lau YL (2004) Prognostic factors in children requiring admission to an intensive care unit after hematopoietic stem cell transplant. *Hematol Oncol* 22: 1-9.
205. Parsons AA, Raval P, Smith S, Tilford N, King FD, Kaumann AJ, Hunter J (1998) Effects of the novel high-affinity 5-HT(1B/1D)-receptor ligand frovatriptan in human isolated basilar and coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 32: 220-224.
206. Wheeler DS, Wong HR, Zingarelli B (2011) Pediatric Sepsis - Part I: "Children are not small adults!". *Open Inflamm J* 4: 4-15.
207. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, Doctor A, Davis A, Duff J, Dugas MA, Duncan A, Evans B, Feldman J, Felmet K, Fisher G, Frankel L, Jeffries H, Greenwald B, Gutierrez J, Hall M, Han YY, Hanson J, Hazelzet J, Hernan L, Kiff J, Kissoon N, Kon A, Irazuzta J, Lin J, Lorts A, Mariscalco M, Mehta R, Nadel S, Nguyen T, Nicholson C, Peters M, Okhuysen-Cawley R, Poulton T, Relves M, Rodriguez A, Rozenfeld R, Schnitzler E, Shanley T, Kache S, Skippen P, Torres A, von Dessauer B, Weingarten J, Yeh T, Zaritsky A, Stojadinovic B, Zimmerman J, Zuckerberg A (2009) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 37: 666-688.
208. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41: 580-637.

209. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36: 296-327.
210. Ramzan R, Ramzan SP, Gupta D, Arora S, Sanjeev A (2012) Pediatric intensive care unit: an essential service to improve survival of childhood cancer in developing world. *Indian J Pediatr* 79: 1669-1670.
211. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP (2012) Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 12: 919-924.
212. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, Kronenberg A, Frei R, Escobar H, Kuhne T, Beck-Popovic M, Bodmer N, Ammann RA (2014) A Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study of Microbiologically Defined Infections in Pediatric Cancer Patients with Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*
213. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP (1997) Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 25: 247-259.
214. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, Bryant PA, Donath S, Curtis N (2013) Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 32: 723-726.
215. Geffers C, Gastmeier P (2011) Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int* 108: 87-93.
216. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sanchez-Ortega I, Duarte R, Calvo M, Carratala J (2011) Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother* 66: 657-663.
217. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH (2010) Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 1742-1748.
218. KRINKO (2012) Ergänzende Empfehlung zur "Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g. *Epidemiol Bull* 3.
219. Kisson N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, Devictor D, Madden M, Singhi S, van der Voort E, Latour J (2011) World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 12: 494-503.
220. Tomaske M, Bosk A, Eyrich M, Bader P, Niethammer D (2003) Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 121: 886-891.

221. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM (2012) The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 38: 1573-1582.
222. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, Medina Villanueva A, Vivanco Allende A, Pons-Odena M, Perez-Baena L, Hermon M, Tridente A, Conti G, Antonelli M, Kneyber M (2013) The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med* 39: 2083-2091.
223. Villar J, Perez-Mendez L, Kacmarek RM (1999) Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 25: 930-935.
224. Khemani RG, Wilson DF, Esteban A, Ferguson ND (2013) Evaluating the Berlin Definition in pediatric ARDS. *Intensive Care Med* 39: 2213-2216.
225. Najaf-Zadeh A, Leclerc F (2011) Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in children: a concise review. *Ann Intensive Care* 1: 15.
226. Nizarali Z, Cabral M, Silvestre C, Abadesso C, Nunes P, Loureiro H, Almeida H (2012) Noninvasive ventilation in acute respiratory failure from respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Rev Bras Ter Intensiva* 24: 375-380.
227. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, Matias E, Loureiro H, Almeida H (2012) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep* 4: e16.
228. Garpestad E, Brennan J, Hill NS (2007) Noninvasive ventilation for critical care. *Chest* 132: 711-720.
229. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU (2007) A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35: 18-25.
230. Padman R, Lawless ST, Ketrick RG (1998) Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med* 26: 169-173.
231. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS, Evey L, Haase D (1995) Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest* 108: 1059-1064.
232. Bernet V, Hug ML, Frey B (2005) Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 6: 660-664.
233. Dohna-Schwake C, Stehling F, Tschiedel E, Wallot M, Mellies U (2011) Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol* 46: 1114-1120.
234. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D (2006) Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 7: 329-334.

235. Lam AQ, Humphreys BD (2012) Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1692-1700.
236. Perazella MA (2012) Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1713-1721.
237. Cambier JF, Ronco P (2012) Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1701-1712.
238. Bellomo R, Tipping P, Boyce N (1993) Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 21: 522-526.
239. Bellomo R, Parkin G, Boyce N (1993) Acute renal failure in the critically ill: management by continuous veno-venous hemodiafiltration. *J Crit Care* 8: 140-144.
240. Kade G, Wisniewska M, Lubas A, Rzeszotarska A, Korsak J (2013) [The treatment of septic shock with continuous venovenous hemodialysis using high cut-off dialyzer in patient after immediate circulatory arrest]. *Przegl Lek* 70: 698-700.
241. DiCarlo JV, Alexander SR, Agarwal R, Schiffman JD (2003) Continuous veno-venous hemofiltration may improve survival from acute respiratory distress syndrome after bone marrow transplantation or chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 25: 801-805.
242. Elbahlawan L, West NK, Avent Y, Cheng C, Liu W, Barfield RC, Jones DP, Rajasekaran S, Morrison RR (2010) Impact of continuous renal replacement therapy on oxygenation in children with acute lung injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 55: 540-545.
243. da Silva ED, Koch Nogueira PC, Russo Zamataro TM, de Carvalho WB, Petrilli AS (2008) Risk factors for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock. *J Pediatr Hematol Oncol* 30: 513-518.
244. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, Proulx F, Lacroix J, Leclerc F (1999) Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making* 19: 399-410.
245. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, Lacroix J, Farrell CA (1994) Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 22: 1025-1031.
246. Chima RS, Daniels RC, Kim MO, Li D, Wheeler DS, Davies SM, Jodele S (2012) Improved outcomes for stem cell transplant recipients requiring pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 13: e336-342.
247. Afessa B, Azoulay E (2010) Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. *Crit Care Clin* 26: 133-150.
248. Haase R, Sauer H, Dagwadordsch U, Foell J, Lieser U (2005) Successful treatment of *Bacillus cereus* meningitis following allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 9: 338-341.
249. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB (2010) Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 363: 2091-2101.

250. Rossi R, Shemie SD, Calderwood S (1999) Prognosis of pediatric bone marrow transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27: 1181-1186.
251. Sullivan KJ, Goodwin SR, Sandler E, Joyce M (2005) Critical care of the pediatric hematopoietic stem cell recipient in 2005. *Pediatr Transplant* 9 Suppl 7: 12-24.
252. Keenan HT, Bratton SL, Martin LD, Crawford SW, Weiss NS (2000) Outcome of children who require mechanical ventilatory support after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 28: 830-835.
253. Keenan HT, Bratton SL (2005) Pediatric intensive care unit mortality and the oncology patient: has survival really changed? *Pediatr Crit Care Med* 6: 610-611.
254. Bojko T, Notterman DA, Greenwald BM, De Bruin WJ, Magid MS, Godwin T (1995) Acute hypoxemic respiratory failure in children following bone marrow transplantation: an outcome and pathologic study. *Crit Care Med* 23: 755-759.
255. Warwick AB, Mertens AC, Shu XO, Ramsay NK, Neglia JP (1998) Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22: 787-794.
256. Diaz MA, Vicent MG, Prudencio M, Rodriguez F, Marin C, Serrano A, Sevilla J, Casado J, Madero L (2002) Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 87: 292-298.
257. Lamas A, Otheo E, Ros P, Vazquez JL, Maldonado MS, Munoz A, Martos I (2003) Prognosis of child recipients of hematopoietic stem cell transplantation requiring intensive care. *Intensive Care Med* 29: 91-96.
258. Benoit G, Phan V, Duval M, Champagne M, Litalien C, Merouani A (2007) Fluid balance of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients and intensive care unit admission. *Pediatr Nephrol* 22: 441-447.
259. Piastra M, Fognani G, Franceschi A (2011) Pediatric Intensive Care Unit admission criteria for haemato-oncological patients: a basis for clinical guidelines implementation. *Pediatr Rep* 3: e13.
260. Faqih NA, Qabba'h SH, Rihani RS, Ghonimat IM, Yamani YM, Sultan IY (2012) The use of high frequency oscillatory ventilation in a pediatric oncology intensive care unit. *Pediatr Blood Cancer* 58: 384-389.
261. Bernig T, Jahn F, Witkowski S, Huehn R, Hentschel A, Kegel T, Schmoll HJ, Korholz D (2013) Treatment of adolescents and young adults (AYA) with cancer in a multidisciplinary setting: on the way to a highly specialized AYA unit. *Klin Padiatr* 225: 335-338.
262. Martin PL (2006) To stop or not to stop: how much support should be provided to mechanically ventilated pediatric bone marrow and stem cell transplant patients? *Respir Care Clin N Am* 12: 403-419.
263. Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J (2004) Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 1990s: implications for treatment decisions and resource use. *Pediatrics* 113: 1223-1229.



264. Peigne V, Rusinova K, Karlin L, Darmon M, Femand JP, Schlemmer B, Azoulay E (2009) Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med* 35: 512-518.

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. Dieter Körholz)

### **Thesen der Habilitationsschrift**

Die Bedeutung der pädiatrischen Intensivmedizin für Diagnostik und Therapie von  
Kindern mit onkologischen Erkrankungen

zur Erlangung des akademischen Grades  
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil)  
für das Fachgebiet  
Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt der  
Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Roland Haase  
geboren am 26.12.1971 in Berlin

## **Thesen:**

1. Geänderte organisatorische und medizinische Rahmenbedingungen haben zur Intensivierung der Zusammenarbeit zwischen pädiatrischer Onkologie und Intensivmedizin geführt.
2. Die Inanspruchnahme der Kinderintensivstation zur Durchführung von Prozeduren in Analgosedierung trägt zur Patientensicherheit bei.
3. Die Verlegung von Patienten mit nicht akut vital bedrohlichen Komplikationen auf die Intensivstation zur Überwachung erlaubt die Optimierung der Personalressourcen in der Klinik ohne Gefährdung der Patienten.
4. Die Mortalität der zum Monitoring oder für Prozeduren aufgenommenen Patienten liegt bei 0%.
5. Die Anzahl der aufgrund von vital bedrohlichen Komplikationen intensivmedizinisch betreuten pädiatrisch-onkologischen Patienten ist über einen längeren Zeitraum (1998 – 2012) konstant.
6. Die Mortalität intensivtherapiepflichtiger pädiatrisch-onkologischer Patienten ist verglichen zur allgemeinen Mortalität auf pädiatrischen Intensivstationen deutlich erhöht.
7. Vital bedrohliche Komplikationen innerhalb der ersten 28 Tage nach Diagnose der onkologischen Grunderkrankung haben eine sehr gute Prognose im Vergleich zu vital bedrohliche Komplikationen im weiteren Verlauf der onkologischen Therapie.
8. Der PRISM Score bildet das Risikoprofil pädiatrisch-onkologischer Patienten sehr ungenau ab und sollte durch andere prognostische Scoring Systeme ersetzt werden.
9. Wesentliche Risikofaktoren für das Versterben auf der Kinderintensivstation sind Organversagen und Zustand nach allogener Stammzelltransplantationen.
10. Erweiterte intensivmedizinische Maßnahmen sind Marker für das Versagen entsprechender Organsysteme.
11. Die Prognose pädiatrisch-onkologischer Patienten mit lebensbedrohlichen Komplikationen hat sich in den letzten Jahren verbessert.
12. Ein wesentlicher Faktor für die Verbesserung der Behandlungsergebnisse vital bedrohter Patienten mit onkologischer Grunderkrankung ist die methodische Weiterentwicklung der Pädiatrischen Intensivtherapie.

## **Tabellarischer Lebenslauf**

### Persönliche Daten

Geburtsdatum: 26.12.1971  
Geburtsort: Ostberlin  
Familienstand: Verheiratet, 4 Kinder

### Schulische Ausbildung

1978-1988 Besuch der 10klassigen allgemeinbildenden Oberschule in Werben/Elbe (heute Sachsen Anhalt)  
1988-1990 Besuch der erweiterten Oberschule in Osterburg (heute Sachsen Anhalt), Abitur 1990

### Berufliche Aus- Weiterbildung

1991-1997 Studium der Humanmedizin zunächst an der Freien Universität, dann an der Humboldt-Universität Berlin, Famulaturen in Kenia und Berlin, Praktisches Jahr in Berlin  
1997-1999 AiP an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg.  
2000 Promotion in Berlin. Thema: „Gefäßkomplikationen an den ersten 900 an der Charite, Campus Virchow-Klinikum, durchgeführten Lebertransplantationen“  
1999–2003 Facharztweiterbildung an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg  
2003 Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin  
2003- 2006 Schwerpunktweiterbildung Neonatologie sowie Zusatzweiterbildung Pädiatrische Intensivtherapie  
2006 Ernennung zum Oberarzt an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin UKH  
09/2012: Ernennung zum Stellvertretenden Klinikdirektor Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin UKH

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbständig sowie nach den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Zugleich erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren anhängig ist bzw. jemals anhängig war.

Dr. Roland Haase

Halle, 18.04.2014