

S. Zierhut  
A. Reichle

## Der Leukämiepatient auf der Intensivstation

### The patient with leukemia in the intensive care unit

Eingegangen: 8. Januar 2007  
Akzeptiert: 7. Februar 2007  
Online publiziert: 31. Mai 2007

Serie:  
*Die Notfall- und Intensivtherapie bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen*  
Herausgegeben von  
E. Holler und C. Wrede (Regensburg)

Dr. med. S. Zierhut (✉)  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universität Regensburg  
93042 Regensburg/Germany  
Tel.: +49-941/9447001  
Fax: +49-941/9447002  
E-Mail:  
stefanie.zierhut@klinik.uni-regensburg.de

A. Reichle  
Abteilung für Hämatologie und Onkologie  
Universität Regensburg  
93042 Regensburg, Germany

► **Abstract** Patients with leukemia are prone to critical illness at some time during their disease and their therapy that requires critical care. A number of these patients will have the opportunity to receive curative treatment and have an excellent probability of long-term remission if supported through a crisis. Complications that cause critical illness can be categorized as related to disease or those caused by therapy. The present review is focused on the description of the types of complications requiring intensive care, on specific aspects of the application of critical-care techniques, on organization of the intensive care unit in the context of leukemia and on ethical considerations.

► **Key words** leukemia – critical care – tumor lysis syndrome – disseminated intravascular coagulation – mortality – respiratory failure

► **Zusammenfassung** Leukämiepatienten entwickeln häufig leukämie- oder therapieassoziierte kritische Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung nötig machen. Bei vielen dieser Patienten besteht ein kuratives Therapieziel und sie haben die Aussicht auf eine Langzeit-Remission, vorausgesetzt die Phasen der therapieassoziierten Komplikationen können erfolgreich intensivmedizinisch beherrscht werden. Nachfolgend sollen typische Komplikationen bei Leukämiepatienten, die eine intensivmedizinische Therapie erforderlich machen, beziehungsweise für den Leukämiepatienten typische Aspekte bei der Anwendung invasiver Techniken auf der Intensivstation, das Management auf der Intensivstation, die aktuelle Studienlage über intensivmedizinische Maßnahmen bei Leukämiepatienten und ethische Aspekte abgehandelt werden.

► **Schlüsselwörter** Leukämie – intensivmedizinische Behandlung – Tumorlyse-Syndrom – disseminierte intravasale Gerinnung – Mortalität – respiratorische Insuffizienz

## Einleitung

Die Leukämieerkrankung und deren Therapie sind mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität [1] vergesellschaftet. Diese resultieren zum einen aus der Knochenmarkinsuffizienz und zum anderen aus der krankheitsspezifischen Therapie. Die dosisdichten Chemotherapiebehandlungen, die Antikörpertherapien (z. B. Rituximab, Mylotarg), der zunehmende Einsatz von kleinen Molekülen (Tyrosinkinaseinhibitoren) und die autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation stellen Therapieformen dar, die einerseits mit einem kurativen Behandlungsziel durchgeführt werden, andererseits jedoch so invasiv sind, dass mit einer beträchtlichen Anzahl von therapieassoziierten Komplikationen zu rechnen ist.

Verschiedene Studien haben belegt, dass die Mortalität nach Eintritt der Intensivpflichtigkeit bei diesen Patienten sehr hoch einzuschätzen ist. Zwar konnte das Langzeit-Überleben bei Leukämie über die letzten zwei Jahrzehnte deutlich verbessert werden, dennoch scheuen Intensivmediziner forcierte lebensverlängernde Maßnahmen. Letztlich müssen alle Seiten auf Sachkenntnis beruhende klare Behandlungsziele entwickeln, um auf längere Sicht intensivmedizinische Maßnahmen zu rechtfertigen: Laufend ändern sich Prognosen, wie es sich exemplarisch an der Philadelphia Chromosom positiven akuten lymphatischen Leukämie durch zusätzlichen Einsatz von Imatinib zeigen lässt oder generell durch das zunehmend bessere Management im Bereich der Infektionsprophylaxe und der empirisch antimikrobiellen und antiviralen Therapieoptionen. Sicherlich haben auch verbesserte intensivmedizinische Maßnahmen zur Prognoseverbesserung beigetragen. Im Folgenden sollen leukämieassoziierte Faktoren (leukämietypische Probleme, Ansprechen auf die Therapie, therapieassoziierte Komplikationen) diskutiert werden, die eine Einschätzung der Prognose nach Eintritt eines intensivmedizinisch zu behandelnden Notfalls erlauben (durch Hämatologen), notwendige diagnostische Maßnahmen zur Einschätzung der Akutsituation (durch Hämatologen und Intensivmediziner) und die zur Verfügung stehenden intensivmedizinischen Interventionsmaßnahmen (durch Intensivmediziner). Es liegt auf der Hand, dass sehr spezifisches Know-how aus unterschiedlich medizinischen Subspezialisierungen zusammengeführt werden muss, um zu einer mittelfristigen Einschätzung der individuellen Situation zu gelangen.

## Allgemeines zur Leukämie

Leukämien sind maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Die maligne Transformation von hämatopoetischen Stammzellen führt zum verdrän-

genden Wachstum im Knochenmark und konsekutiv zu Immundefizienz, Anämie und Thrombozytopenie. Klinisch entwickeln sich lokalisierbare und nicht lokalisierbare Infektionen („fever of unknown origin“, FUI), Blutungskomplikationen (subdurale Hämatome, gastrointestinale Blutungen, Einblutungen im Auge/Haut) und Anämiesymptome.

Die Trias Infektion, vermehrte Blutungsneigung und Anämiesymptomatik ist sehr spezifisch für eine Knochenmarkinsuffizienz. Häufig sind jedoch die Symptome unspezifischer. In unterschiedlicher Kombination dominieren Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Arthralgien, Myalgien, Nachtschweiß, Schüttelfrost und Blutungsneigung (Petechien, Ekchymosen). Infekte treten gehäuft in Form von Fieber unbekanntem Ursprungs oder in Form lokalisierter Infektionen (Nasennebenhöhlen, Lunge) auf. Differentialdiagnostisch sollte bei zwei anamnestisch geäußerten Symptomen aus der möglichen Symptomen-Trias an das Vorliegen einer Leukämie gedacht werden: Anämiesymptome, Blutungsneigung, Infekt oder Infektneigung.

Diagnostisch wird der Verdacht anhand des Blutbildes erhärtet (nur ca. 20% der Leukämien gehen mit Leukopenie einher). Die Leukämietypisierung erfolgt mit Knochenmarkblut (Morphologie, Durchflusszytometrie, Zyto- und Molekulargenetik). Aus diesen Parametern leiten sich typische Therapiekonzepte ab, die sich zunehmend diversifizieren. Entsprechend sind adäquate Kenntnisse der Therapiestrategien notwendig, um die Gesamtprognose abschätzen zu können. Blasten im peripheren Blut und Knochenmark sind charakteristisch für akute Leukämien, chronische Leukämien sind durch das Auftreten ausreifender lymphatischer oder myeloischer Zellen im peripheren Blut charakterisiert. Der Begriff akute Leukämie beschreibt den natürlichen Verlauf, charakterisiert durch einen schnellen Beginn der Beschwerden (Symptomen-Trias), wohingegen sich bei den chronischen Leukämien die Symptomen-Trias meist nur sehr langsam und abgeschwächt entwickelt, weswegen der initiale Verlauf nicht so fulminant erscheint.

Allgemein werden Leukämien in lymphozytische oder myeloische eingeteilt [2].

Aufgrund der Morphologie alleine kann heute keine Therapie eingeleitet werden, beziehungsweise keine Prognose bezüglich des Überlebens gestellt werden.

## Intensivmedizinische Therapie bei Komplikationen der Leukämie

Die Komplikationen bei Leukämiepatienten entstehen entweder aufgrund der zugrunde liegenden Leukämieerkrankung oder durch die verabreichte Therapie. Ein charakteristisches therapieassoziiertes Krankheitsbild

ist zum Beispiel das Leukämiezelllyse-Syndrom. Durch die Leukämie besteht eine generelle Abwehrschwäche des Organismus, welche die Patienten für Infektionen anfälliger macht. Zusätzlich entwickeln sich leukämie- beziehungsweise therapieassoziierte hämostaseologische Probleme, paraneoplastische Syndrome und chemotherapieassoziiert eine zusätzliche meist langfristige Immunsuppression und Schädigung der Schleimhautbarriere. Der Beginn einer akuten klinischen Problematik bei Leukämiepatienten, die eine intensivmedizinische Behandlung nötig macht, ist oft plötzlich und zeigt meist eine schnelle Progredienz. Jedoch können in Kenntnis leukämie- und therapieassoziiertes Probleme häufig intensivmedizinische Maßnahmen vermieden werden durch unterstützende Maßnahmen im intermediate care Bereich.

### ■ Respiratorische Probleme

Bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen ist die respiratorische Insuffizienz durch Infektionen oder die pulmonale Toxizität durch Chemotherapeutika häufig (selten durch mediastinale Radiatio) und auch die häufigste Todesursache, insbesondere in der Phase der Induktionstherapie. Ein ARDS (acute respiratory distress syndrome) kann manchmal auch als Erstsymptom der Leukämie auftreten. Bei der Leukämie kann sich ein ARDS durch die direkte interstitielle Infiltration der Lunge entwickeln.

Ein ARDS kann ebenso durch die Chemotherapie (z. B. Hochdosis-Ara C) bedingt sein, indem nekrotisch zerfallende leukämische Zellen Gewebefaktoren freisetzen, wodurch eine Zerstörung der Lunge in Gang gesetzt wird [3, 4].

Die Freisetzung von Zytokinen (Interleukin-2), die zytostatische Therapie und die Bestrahlungsbildung im Bereich der Lunge haben einen toxischen Effekt auf die Lunge, welcher zu einem Lungenödem durch eine erhöhte alveoläre kapilläre Permeabilität führen kann [5, 6]. *Streptococcus mitis* als Ursache der Sepsis löst häufig bei neutropenen Patienten ein ARDS aus [7].

Durch die Immunsuppression fehlen häufig typische klinische Zeichen wie ausgeprägte Sputumproduktion. Subtile Symptome wie Dyspnoe, Fieber, Husten oder pleuritische Schmerzen sind wegweisend [8].

Durch das Fehlen von funktionstüchtigen Leukozyten bei Leukämiepatienten kann der Röntgenthorax in pa-Aufnahme bei Verdacht auf Pneumonie unauffällig sein. Die Auskultation der Lunge erbringt möglicherweise keine Besonderheiten und die Untersuchung des Sputums zeigt keinen wegweisenden Befund. Aus diesen Gründen wird bei begründetem Verdacht auf eine Pneumonie die Computertomographie routinemäßig angewandt, um pulmonale Erkrankungen zu diagnos-

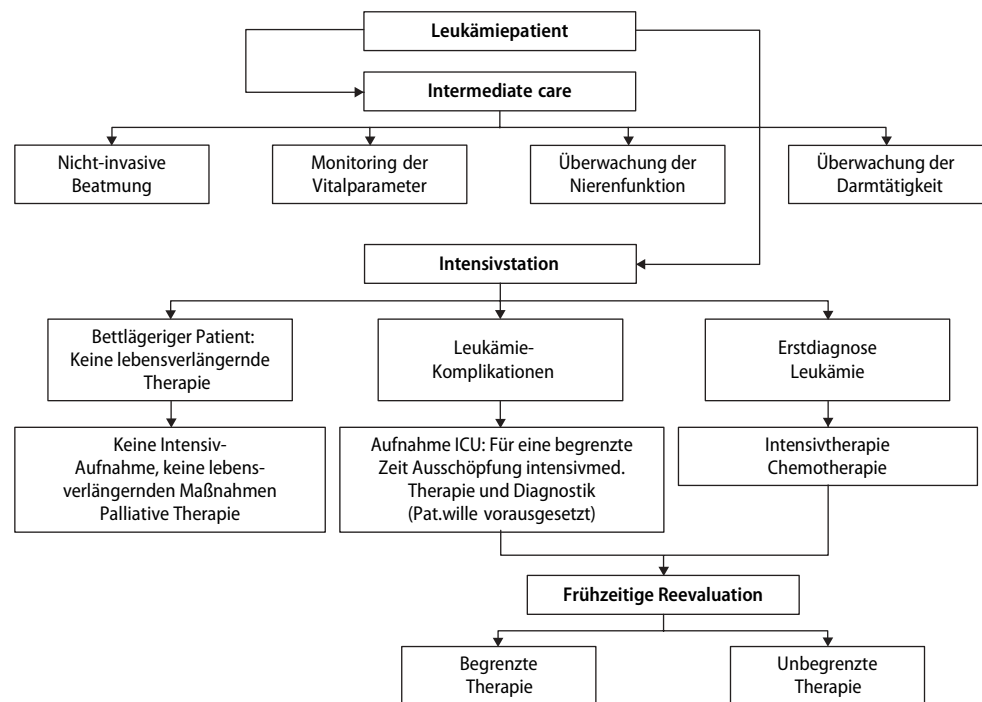
tizieren [8]. Da jedoch Infektionen und therapiebedingte pulmonale Erkrankungen das gleiche klinische Bild aufweisen aber völlig unterschiedliche Therapie-maßnahmen benötigen, ist es wichtig, so schnell als möglich eine definitive Diagnose zu stellen. Daher empfiehlt sich die Bronchoskopie mit Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (Zytologie, Mikrobiologie, Virus-PCR, Eisenfärbung bei Verdacht auf Hämorrhagie). Bei neutropenen Patienten liegt der diagnostische Gewinn allerdings nur bei 60% [9, 10]. Die Entdeckung von *Pneumocystis jiroveci* oder Cytomegalievirus durch die bronchoalveoläre Lavage liegt bei 85–90% [9, 10]. Da die Bronchoskopie das Risiko intrapulmonaler Blutungen oder alveolärer Flüssigkeitsretention mit Hypoxie birgt, sollte das Risiko gegen den Nutzen abgewogen werden und nur bei einer Konsequenz, die aus der Untersuchung gezogen wird, nämlich einer bedeutsamen Therapieumstellung (*Pneumocystis jiroveci*, Virusinfekte, pulmonale Hämorrhagie), zum Einsatz kommen [9]. Grundsätzlich kann mit der bronchoalveolären Lavage keine Pilzpneumonie gesichert werden [11]. Pulmonale Mykosen können meist nur biotisch diagnostiziert werden, wenn die Serologie keinen Hinweis ergibt. Um den Erfolg der Therapie bei pulmonaler Schädigung beurteilen zu können, sind arterielle Blutgasanalysen unerlässlich. Als besonders kritisch ist die Phase während der Knochenmarkregeneration zu sehen, in der es zu einer „Anschoppung“ in der Lunge kommen kann. Hiermit meint man die Ausbildung von pulmonalen Infiltraten, die sich erst durch den Anstieg der Leukozyten bemerkbar machen und dann rasch progredient zu einer respiratorischen Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit führen können.

Eine mögliche Komplikation der Leukämiepatienten und der Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation ist die diffuse alveoläre Blutung. Diagnostisch erweist sich auch hierfür die Bronchoskopie als hilfreich, um andere Ursachen respiratorischer Probleme auszuschließen (eisenüberladene Makrophagen). Therapeutisch sollten hoch dosiert Kortikosteroide zur Anwendung kommen [12]. Bei massiven Hämoptysen können als einzige lebensrettende Maßnahmen nur mehr sehr rasch operative Verfahren, eine endobronchiale Lasertherapie oder eine Embolisation der entsprechenden Bronchialarterien eingeleitet werden. Bei sich anbahnender respiratorischer Insuffizienz sollten frühzeitig nicht-invasive Beatmungstechniken angewendet werden (siehe Abb. 1).

### ■ Kardiovaskuläre Komplikationen

Die Behandlung kardiovaskulärer Probleme bei Leukämiepatienten unterscheidet sich kaum von der Therapie dieser Probleme bei nicht leukämieassozii-

**Abb. 1** Entscheidung für die intensivmedizinische Therapie bei Leukämiepatienten



ierten Erkrankungen. Es handelt sich meist um Arrhythmien, thromboembolische Komplikationen, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz. Anthrazycline (Doxorubicin), Cyclophosphamid hoch dosiert und Amsacrin besitzen eine mögliche kardiotoxische Wirkung [13]. Hoch dosiert verabreichtes Cyclophosphamid, besonders in Zusammenhang mit einer Knochenmarkstransplantation, kann zu einer Nekrose im Myokard mit Herzversagen, Perikarderguss mit oder ohne Herzbeutelamponade, zu lebensbedrohlichen Arrhythmien oder AV-Blockierungen führen. Daher sollten Dosierungen über 200 mg/kg KG nicht verabreicht werden [14]. Die Toxizität scheint direkt durch die Dosis in Bezug auf die Körperoberfläche [15] und durch die pharmakokinetischen Eigenschaften erklärt zu sein [16].

Hohe Dosen von Ifosfamid können ebenfalls zu einer kardialen Dekompensation und schweren Arrhythmien führen [17].

Der Einsatz von Anthrazyclinen wird häufig durch eine dosisabhängige Kardiotoxizität begrenzt. Hierunter kann es zu einem plötzlichen Perikarditis-Myokarditis-Syndrom kommen, es kann sich eine früh einsetzende chronisch progrediente Herzinsuffizienz während oder kurz nach der Therapie entwickeln oder es präsentiert sich Jahre nach der Therapie eine spät einsetzende Kardiotoxizität [18].

Bei kardiogenem Schock sollte bei Leukämiepatienten auch eine Herzbeutelamponade ausgeschlossen werden. Echokardiographisch kann dies leicht

diagnostiziert werden; durch die Anlage einer Drainage kann eine Entlastung erfolgen. Eine intraperikardiale Sklerosierung mit Tetracyclinen kann ein Wiederauftreten der Herzbeutelamponade verhindern [19]. Bei malignem Perikardbefall kann eine intraperikardiale lokale Chemotherapie erfolgen.

## ■ Renale und metabolische Probleme

Die Hyperkalzämie ist die häufigste metabolische Komplikation bei Tumorerkrankungen. Die Hyperkalzämie ist ein Zeichen für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung. In einer Untersuchung von Ralston et al. war das mittlere Überleben bei Patienten mit tumorsassoziierter Hyperkalzämie trotz effektiver Therapie sehr gering, so dass man mutmaßte, dass die Hyperkalzämie anhand dieser Daten als Zeichen für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung zu werten ist [20]. Die Verfügbarkeit einer tumorspezifischen Therapie war in dieser Studie ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben dieser Patienten. Aus intensivmedizinischer Sicht sollten daher Patienten mit schwerer Hyperkalzämie, denen keine spezifische Tumorthherapie angeboten werden kann, eher nicht einer prolongierten intensivmedizinischen Therapie zugeführt werden. Die Therapie der Wahl bei Hyperkalzämie ist eine ausreichende Volumensubstitution und die Applikation von Bisphosphonaten, wobei Pamidronat das wirksamste Medikament zu sein scheint [21, 22].

Die Hyponatriämie in Zusammenhang mit einer inadäquaten ADH-Sekretion, das ektope Cushing-Syndrom, die Nebenniereninsuffizienz, die Hypoglykämie, die Laktatazidose und das Tumorlyse-Syndrom (induziert durch die Chemotherapie) sind weitere endokrinologische und metabolische Probleme von Leukämiepatienten, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machen. Neben dem Tumorlyse-Syndrom kann ein akutes Nierenversagen ebenfalls durch Infiltration der Leukämie in die Niere oder das Harnwegssystem ausgelöst werden, durch Infektionen, renale Hypoperfusion oder durch nephrotoxische Chemotherapeutika wie Methotrexat hoch dosiert, Cisplatin oder Mitomycin [23]. Falls eine Nierenersatztherapie bei Leukämiepatienten von Nöten ist, sollte der spezielle Aspekt einer vorliegenden Thrombozytopenie beachtet werden, die bei der Anlage der speziellen Katheter zur Nierenersatztherapie und bei der Antikoagulation während der Nierenersatztherapie zum Tragen kommt.

### ■ Neurologische Komplikationen

Neurologische Notfälle bei Leukämiepatienten sind nicht selten, aber meist kein Grund für eine intensivmedizinische Therapie oder Überwachung. Bei meningeaem Befall beobachtet man Enzephalopathien, Krampfanfälle, Lähmungserscheinungen oder Hirnnervenausfälle.

Das subdurale Hämatom mit Vigilanzstörung kann eine intensivmedizinische Überwachung und gegebenenfalls eine neurochirurgische Intervention notwendig machen. Unter Voriconazol können Psychosen auftreten.

### ■ Probleme des Magen-Darm-Traktes

Die neutropene Enterocolitis, auch Typhlitis genannt und verstärkt durch die schleimhauttoxischen Nebenwirkungen vieler Zytostatika, ist ebenfalls eine Komplikation bei Leukämiepatienten. Ein operatives Eingreifen ist nur bei einer Perforation des Darmes indiziert, ansonsten sollten diese Patienten unter Ruhigstellung des Darmes konservativ behandelt werden, eine parenterale Ernährung, Darmdekompression und Einsatz einer Breitspektrum-Antibiotika-Therapie ist empfehlenswert [24].

Bei Patienten nach Konditionierung mit Busulfan und anschließender Knochenmarktransplantation oder nach Mylotargtherapie kann es zu einem sinusoidalen Obstruktionsyndrom (früher: veno-occlusive-disease (VOD)) der Leber kommen, welche zu einer Leberinsuffizienz führt, wobei sich in der Folge ein Multiorganversagen entwickeln kann [25–27].

Die Therapie der VOD erfolgt symptomatisch durch engmaschiges Monitoring der Elektrolyte, eine thrombolytische Therapie mit tissue-plasminogen activator (rtPA) oder Procyclide kann hilfreich sein [28], die Gabe von Heparin ist aufgrund kontroverser Resultate in randomisierten Studien umstritten [29, 30].

### ■ Infektiöse und hämatologische Komplikationen mit Schocksymptomatik

Leukämiepatienten mit spezifischer antineoplastischer Therapie entwickeln fast immer infolge der Chemotherapie eine Neutropenie und eine Funktionsbeeinträchtigung der Schleimhäute. Daher können rasch verlaufende Infektionen (insbesondere wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter 500/μl liegt) verbunden mit septischem Schock auftreten. Meist sind Fieber, Tachykardie und Blutdruckabfall bei Patienten mit Neutropenie das einzige Zeichen einer Infektion. In der Konsensuskonferenz der International Immunocompromised Host Society und der Infectious Diseases Society of America wurden bei Fieber (>38,5 °C) unbekannter Genese („fever of unknown origin“ FUO) folgende Empfehlungen festgelegt: Nach der Dauer der Neutropenie werden verschiedene Risikogruppen eingeteilt: Niedrigrisiko: ≤5 Tage, Standardrisiko: 6–9 Tage, Hochrisiko: ≥10 Tage. Während der Induktions- und Konsolidationstherapie erhalten Patienten mit akuter Leukämie zur Infektionsprophylaxe einen Gyrasehemmer und ein nicht resorbierbares Antimykotikum, zum Beispiel Fluconazol, oral. Kürzlich konnte in einer Studie von Cornely et al. gezeigt werden, dass Posaconazol, eingesetzt als Pilzprophylaxe, gegenüber der Standardtherapie mit Fluconazol oder Itraconazol bei Patienten mit prolongierter Neutropenie aufgrund der Therapie bei akuter myeloischer Leukämie bezüglich invasiver Pilzinfektionen überlegen war, es konnte sogar ein Benefit, das Überleben und die Morbidität betreffend, nachgewiesen werden [31]. Bei Standard- und Hochrisiko werden Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam/Sulbactam oder ein Carbapenem empirisch eingesetzt. Alternativ in der Kombinationstherapie nimmt man ein einmal dosiertes Aminoglykosid mit einem Acylaminopenicillin oder einem Cephalosporin der dritten oder vierten Generation. Glykopeptide werden nur bei einer schweren Mukositis oder dem Verdacht einer katheterassoziierten Infektion eingesetzt. Bei persistierendem Fieber unter einer antibiotischen Primärtherapie sollte eine Modifikation erfolgen. Bei Standardrisiko wird nach Monotherapie (Penicillin oder Cephalosporin) ein Aminoglykosid ergänzt, nach der Monotherapie mit Carbapenem ist ein Chinolon mit einem Glykopeptid denkbar. Bei Hochrisi-

kopatienten wird zusätzlich zu der oben beschriebenen Modifikation eine antimykotische Therapie mit Voriconazol oder Posaconazol verabreicht, bei Therapieversagen sollte dann auf Caspofungin umgestellt werden. Nach Entfieberung unter 38°C wird bei Neutrophilenzahlen <1000/µl noch 7 Tage weiterbe-

handelt, bei >1000 Neutrophilen/µl noch für 2 Tage. Insbesondere bei sehr schweren infektiologischen Komplikationen können auch spezielle Therapiemaßnahmen wie zum Beispiel eine antivirale Prophylaxe oder eine Granulozyten-Substitution zum Einsatz kommen. Vor jeder Eskalation sollte eine lokalisierte Infektion vornehmlich von Lunge, Leber und Darm ausgeschlossen werden (Sonographie/CT). Lokalisierte Infektionen ziehen, wenn klinisch vertretbar, weitere diagnostische Maßnahmen nach sich, beziehungsweise lassen auf ein spezifisches Keimspektrum schließen. Eine retrospektive Analyse von Sculier et al. untersuchte die verschiedenen Todesursachen bei granulozytopenischen Leukämiepatienten mit Fieber, die eine empirische antibiotische Therapie erhielten. Dabei zeigte sich, dass Infektionen die häufigste Todesursache waren, zwei Drittel der Patienten entwickelten einen septischen Schock, gefolgt von Blutungskomplikationen [32]. Müssen Blutprodukte verabreicht werden, sollte der CMV-Status bekannt sein, um den Patienten vor geplanter, oder nach Knochenmarktransplantation, bestrahlte Konserven mit entsprechendem CMV-Status verabreichen zu können.

Durch zytotoxische Medikamente können allergische Reaktionen mit anaphylaktischem Schock ausgelöst werden [33, 34], insbesondere die Hypersensi-

**Tab. 1** Leukämie-Übersicht

Leukämie-Typ	Spezifische Komplikationen
Haarzell-Leukämie	Sepsis durch fehlende Monozytenfunktion, lange Panzytopenie
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Subduralhämatom, Pneumonie (Pneumocystis jiroveci), Sinusitis, Mukositis, Gastroenteritis, schwere Infekte wegen lange dauernder therapie-assoziiierter Immunsuppression, lange Panzytopenie in der Induktionsphase, FUO
Akute myeloische Leukämie (AML)	Lange Panzytopenie, FUO, Pneumonie, Sinusitis, Mukositis
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	Gehäuft opportunistische Infektionen unter Campath-Therapie (u.a. Virusreaktivierung)
Chronische myeloische Leukämie (CML)	Bei Ansprechen auf Imatinib überwiegend komplikationsloser Verlauf

**Tab. 2** Spezifische Komplikationen bei Leukämiepatienten

Komplikationen	Folgen	Mögliche Auslöser
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	Beatmungspflichtigkeit	Hochdosis-Ara C, Leukämie-assoziiert, Streptococcus mitis
Anschoppung in der Lunge während der Knochenmarkregeneration bei vorausgehender Pneumonie	Beatmungspflichtigkeit	Forcierte Regeneration der Leukozyten unter granulozyten-stimulierenden Faktoren
Lokalisierte Infektionen: Pneumonie, Pharyngitis, Gastroenteritis, septische Leberherde Sepsis	Beatmungspflichtigkeit, Mortalität in der Induktionsphase Multiorganversagen, Mortalität in der Induktionsphase	Immunsuppression durch Chemotherapie und Leukämie, Schädigung der Schleimhautbarriere Immunsuppression durch Chemotherapie und Leukämie
Gerinnungsstörungen (plasmatisch, korpuskulär)	Blutungen (subdurale Hämatome)	Verlängerung der Blutungszeit, Thrombozytenfunktionsstörung, Asparaginasetherapie, Lebersynthesstörung (Abfall von Fibrinogen, AT III) Myelodysplastisches Syndrom, Thrombozytopenie
Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	Organischämie, Blutungen, Erhöhung der D-Dimere, Abfall des Fibrinogen	Leukämie-assoziiert, schwere Infektionen, Lyse-Syndrom
Subdurales Hämatom	Krampfanfälle, Vigilanzstörung	Meningealer Befall, Thrombopenie, intrathekale Therapie
Veno-occlusive disease (VOD)	Leberinsuffizienz, Leberventhrombose	Busulfan, Mylotarg
Leukostase-Syndrom	Gefäßverschlüsse, Multiorganversagen	Leukozytenzahlen >100/nl bei akuter Leukämie
Tumor-Lyse-Syndrom	Nierenversagen	Chemotherapie
Renale und metabolische Probleme	Nierenversagen	Tumor-assoziiert, nephrotoxische Chemotherapeutika
Kardiomyopathie, Perikarderguss (obere Einflusstauung)	Herzversagen, Arrhythmien	Anthrazykline, Cyclophosphamid, mediastinale Lymphome
Typhlitis	Nekrose des Coekums	Neutropenie, Chemotherapie

tivitätsreaktion Typ I ist häufig. Medikamente, die diese Symptomatik auslösen sind L-Asparaginase, Teniposid, Etoposid und Cytarabin. Bei Medikamenten dieser Art und Patienten mit bekannter allergischer Neigung sollten prophylaktisch Antihistaminika und Kortikosteroide verabreicht werden und eine intensivmedizinische Überwachung während der Applikation angestrebt werden.

## Erkrankungen infolge der Leukämie

Viele Komplikationen entstehen infolge der hohen Anzahl von Leukozyten, durch die Reaktion des Körpers auf die schnelle Zellproliferation und den therapieinduzierten Zelltod der Blasten.

### ■ Leukostase

Die große Anzahl zirkulierender Leukozyten kann eine Hyperviskosität und eine Leukostase verursachen. Die Hyperviskosität kann speziell in Zusammenhang mit der akuten Leukämie auftreten (Leukozyten  $> 100/\text{nl}$ ) und wird dann als Hyperleukozytose bezeichnet [2, 35]. Diese Syndrome führen zu einer Hypertonie, zu thromboembolischen Komplikationen und Herzversagen.

Die hohe Zahl zirkulierender Leukozyten bringt eine erhöhte Blutviskosität mit sich und führt durch Verschlüsse der kleinen Gefäße zu einer schlechteren Perfusion der Organe und zu einer Laktatazidose. Besonders betroffen sind Gehirn, Lunge und Nieren [36]. Patienten mit neu diagnostizierter oder rasch progredienter akuter Leukämie und mit neu diagnostizierter chronisch myeloischer Leukämie (CML) sind besonders gefährdet. Die Patienten mit CML weisen jedoch aufgrund der geringeren und langsameren Zellproliferation eine geringere Symptomatik auf. Insbesondere Patienten mit Leukozytenzahlen größer  $100/\text{nl}$  sind betroffen [36–38]. Die Inzidenz der Leukostase liegt bei weniger als 10% bei neu diagnostizierter Leukämie [38]. Die Leukostase kann zu Thrombosen in den zentralen Venen führen, zu Verschlüssen der peripheren Gefäße, zu Blutungen, respiratorischem Versagen, Nierenversagen oder Milzinfarkten. Klinisch manifestiert sich die Leukostase als veränderte Bewusstseinslage, Verschwommensehen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Hypoxämie und Oligurie [36]. Daher sollten engmaschig neurologische Untersuchungen durchgeführt werden und die respiratorischen Parameter und Leukozytenzahlen im Serum überwacht werden.

Durch einen hohen Druck im thrombosierten Blutgefäß kann es zur Gefäßruptur kommen, dies führt zu

intrakraniellen und intrapulmonalen Blutungen. Das ist als sehr kritisch anzusehen bei meist gleichzeitig bestehender Thrombopenie und schlechter plasmatischer Gerinnung [36]. Als primäre Behandlungsmaßnahmen bei sehr hohen Leukozytenzahlen kommt vor allem ein zügiger Beginn der Chemotherapie zum Einsatz. Nur bedingt hilfreich ist die Leukapherese zur raschen Zellreduktion [36, 38–40]. Chemotherapeutisch wird die Leukostase mit der leukämiespezifisch wirkenden Therapie behandelt. Supportive Maßnahmen werden ergänzend in Form der Urinalkalisierung, der Volumengabe und der Verabreichung von Allopurinol durchgeführt. Wenn erforderlich, muss zusätzlich mechanisch beatmet werden. Hohe Harnsäurespiegel im Serum werden mit Rasburicase gesenkt. Exzessive Leukozytenzahlen können zu einer Thrombopenie und plasmatischen Gerinnungsstörung mit Blutungen führen, welche die Gabe von Erythrozytenkonzentraten nötig machen [36].

### ■ Disseminierte intravasale Gerinnung

Bei der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) handelt es sich um ein Syndrom, bei dem es durch abnorme Triggermechanismen zu einer verstärkten intravasalen Gerinnungsneigung kommt. Die DIC ist mit schweren Gewebeschädigungen, endothelialer Schädigung und dem Auftreten von Fremdkörpern im Blut, wie zum Beispiel gram-negativen Endotoxinen, assoziiert. Bei Leukämien besteht durch die Bildung prokoagulatorischer Gerinnungsfaktoren durch die Leukämiezellen ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung einer DIC [40–42]. Ganz besonders bei der Promyelozyten-Leukämie werden gerinnungsstimulierende Faktoren freigesetzt, daher ist diese Form der Leukämie fast regelmäßig mit einer DIC assoziiert, welche die Mortalität der Erkrankung wesentlich bestimmt [41]. Schwere Formen der DIC treten bei schweren Infektionen, beim Tumorlyse-Syndrom und bei sehr ausgeprägter Leukämieerkrankung (unabhängig vom Subtyp) auf. Eine ausgeprägte intravasale Gerinnung führt zu Organischämien und Verlust von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Initial kommt es zur Thrombenbildung, bei Auflösung der Thromben werden Fibrin-Spaltprodukte frei gesetzt. Durch die verbrauchten Gerinnungsfaktoren und die antikoagulatorischen Eigenschaften der Fibrin-spaltprodukte besteht die Gefahr für insbesondere intrakranielle Blutungen [43, 44]. Frühe klinische Zeichen für eine DIC sind Oligurie, kühle Extremitäten und Hypoxämie. Schreitet die DIC fort, kommt es zu Petechien, Ekchymosen, Hämatomen oder spontanen Blutungen. Laborchemisch zeigen sich erhöhte Kreatininwerte und erhöhte Transaminasen als Marker für Gefäßverschlüsse der betroffenen Organe. Weiterhin zei-

gen sich verminderte Thrombozyten, gefolgt von erniedrigtem Fibrinogen und AT III, anschließend kommt es zu einer verlängerten Prothrombinzeit, einer aktivierten partiellen Thromboplastinzeit und erhöhten D-Dimeren. Eine bestehende Hämolyse und Blutverlust zeigen sich durch steigenden Harnstoff und vermindertes Hämoglobin [43, 44]. Die klinische Symptomatik und Fibrinogenwerte unter 100 mg/dl müssen als hinweisend gelten, da Patienten mit Leukämien häufig ohnehin unter einer Thrombopenie leiden. Therapeutisch sollte so schnell wie möglich die der DIC zugrunde liegende Ursache beseitigt werden. Daher sollte die Leukämie schnellstmöglich chemotherapeutisch behandelt werden, trotz der Gefahr der Thrombopenie [41]. Infektionen müssen mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt werden. Heparin als Thrombin-Inhibitor sollte zusätzlich verabreicht und Antithrombin III ersetzt werden [43, 44]. Häufig erhalten die Patienten Thrombozytenkonzentrate, fresh frozen Plasma oder Gerinnungsfaktorenpräparate. Eine leukämiebedingte oder erregerassoziierte DIC spricht relativ gut auf oben genannte Therapien an [40, 43].

## Erkrankungen bedingt durch die Therapie

Die antineoplastische Therapie führt zum Zelltod der Leukämiezellen, dies kann metabolische Komplikationen wie Azidose, Elektrolytstörungen, renale Dysfunktion, Hyperbilirubinämie und disseminierte intravasale Gerinnung mit sich bringen. Nach Anwendung einer zytotoxischen Therapie mit Zerstörung maligner hämatopoetischer Zellen kommt es häufig zu Infektionen, die antibiotisch und antimykotisch therapiert werden müssen. Die respiratorische Insuffizienz und die Typhlitis benötigen jedoch oft zusätzlich intensivmedizinische Maßnahmen, wenn die antibiotische Therapie alleine nicht mehr ausreicht.

### ■ Tumorlyse-Syndrom

Das Lyse-Syndrom ist ein spezifisch hämatologisches Krankheitsbild, bei dem es nach schneller Zerstörung von Leukämiezellen durch Chemotherapeutika oder Bestrahlung zur Freisetzung intrazellulärer Komponenten und zu metabolischen Störungen, Gerinnungsstörungen und Ausscheidungsstörungen kommt. Insbesondere Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung und Exsikkose sind gefährdet, ein Tumorlyse-Syndrom zu entwickeln, da sie nicht in der Lage sind zelluläre Abfälle rasch zu beseitigen [45, 46]. Intrazelluläre Komponenten, die freigesetzt werden, sind Kalium, Phosphat und

Harnsäure; bei hohen Phosphat-Spiegeln ist umgekehrt dazu das Calcium erniedrigt. Patienten mit akuter Leukämie unterliegen einem höheren Risiko, ein Tumorlyse-Syndrom zu entwickeln, weil akute Leukämien häufig eine hohe Proliferation aufweisen. Das Tumorlyse-Syndrom entsteht typischerweise 1–5 Tage nach Beginn der Chemotherapie und weist eine Dauer von 5–7 Tagen auf [45, 47]. Hohe Phosphat- und Harnsäure-Spiegel können zu einer akuten tubulären Nekrose mit renaler Insuffizienz führen. Klinisch zeigen sich eine Oligurie, Anurie, Hämaturie, Flankenschmerzen, und Urinkristalle. Die Elektrolytstörungen können zu geistiger Verwirrung, zerebralen Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen führen (intermediate care).

Die laborchemischen Parameter wie erhöhter Serum-Harnstoff, Kreatinin, Kalium, Phosphat, Harnsäure und erniedrigtes Kalzium dienen zur Diagnostik. Therapeutisch sollten die Patienten mit ausreichend Volumen (200–500 ml/h) versorgt werden. Zusätzlich sollte eine Alkalisierung mit Natriumbikarbonat erfolgen. Die Urinausscheidung sollte bei ungefähr 100 ml/h liegen, zu diesem Zwecke können Diuretika gegeben werden, auch um den tubulären Schaden zu reduzieren; der Urin-pH sollte größer als 7 sein [45]. Um die Umwandlung von Xanthin in Harnsäure zu verhindern, sollte Rasburicase verabreicht werden. Phosphatbinder können zur Senkung der Serum-Phosphatspiegel gegeben werden. Bei ausgeprägten Elektrolytstörungen, die medikamentös nicht so schnell behoben werden können, und unzureichender Urinausscheidung erweist sich die Nierenersatztherapie als hilfreich. Wie oben erwähnt, kann es durch schwere Elektrolytstörungen zu Herzrhythmusstörungen und zerebralen Krampfanfällen kommen, um diese Komplikationen rechtzeitig zu erkennen, müssen die Vitalzeichen kontinuierlich überwacht werden und alle 4–6 Stunden, zumindest während der initialen Hochrisikophase, laborchemische Kontrollen durchgeführt werden.

### ■ Respiratorische Insuffizienz

Siehe respiratorische Komplikationen (3.1).

### ■ Typhlitis

Die Synonyme der Typhlitis sind neutropenische Enterocolitis oder Ileocoecal-Syndrom; hierbei handelt es sich um ein klinisches Syndrom ähnlich der Appendizitis, das zu einer nekrotisierenden Entzündung des Coekums führen kann [24, 48–51]. Dieses Krankheitsbild tritt häufig bei Patienten mit Leukämie auf, aber auch bei Patienten mit rezidivierender



oder prolongierter Neutropenie [24, 49]. Der genaue Pathomechanismus ist unbekannt, man weiß jedoch, dass die Neutropenie und die bakterielle Besiedlung des Kolons und die therapiegeschädigte Darmschleimhaut Voraussetzungen für dieses Syndrom sind [24, 49–51]. Klinisch leiden die Patienten unter starken Schmerzen im rechten unteren Quadranten des Abdomens und an hohem Fieber. Bei der körperlichen Untersuchung kann ein gespanntes Abdomen auffällig werden. Die Symptomatik beginnt meist plötzlich und kann innerhalb weniger Stunden oder Tage zum septischen Schock führen. Sonographisch kann eine Typhlitis sehr gut erfasst werden.

Die Behandlung bei Typhlitis erfolgt durch Ruhigstellung des Darmes und Applikation einer antibiotischen Therapie lokal intestinal und systemisch (z.B. Ceftriaxon und Metronidazol) und einer antimykotischen Therapie (z.B. Voriconazol); die Mortalität liegt jedoch trotz dieser Therapiemaßnahmen bei 50–60%. Bei Versagen der konservativen Maßnahmen und bei Perforation des Darmes muss eine Ileozökalresektion erfolgen [24, 49, 50].

### Indikationen für die intensivmedizinische Therapie bei Leukämiepatienten

*Indikationen für die intensivmedizinische Therapie:*

- Komplikationen der Leukämieerkrankung: leukämieseitige Komplikationen (z.B. Tumorlyse-Syndrom, Pneumonie)
- Anwendung einer intensiven antineoplastischen Therapie (insbesondere bei Therapien mit hoher Toxizität): therapiezeitige Komplikationen
- Akutereignisse: z.B. Myokardinfarkt oder Asthmaanfälle, die nicht unbedingt mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen müssen
- Postoperative Überwachung von Leukämiepatienten (z.B. nach Darmperforation, diagnostische Thorakoskopie)
- Intensivere Überwachung der Vitalparameter durch kontinuierliches hämodynamisches Monitoring bei kreislaufinstabilen Patienten
- Überwachung während invasiver diagnostischer Maßnahmen (z.B. Bronchoskopie, transösophageale Echokardiographie) bei respiratorischer oder Kreislauf-Instabilität
- Durchführung einer nicht-invasiven und invasiven Beatmung
- Überwachung der Nierenfunktion und Darmtätigkeit
- Überwachung von Leukämiepatienten mit Komorbidität

Intensivmedizinische Maßnahmen sollten zunächst eingeleitet werden, wenn von hämatologischer Seite

die Indikation zu einer intensiven Therapie der Leukämie gestellt wurde oder nach Erstdiagnose gestellt wird. Zunächst sind diagnostisch die Ursachen einer entzündlichen Komplikation oder Blutungsneigung zu klären, dann sollten die therapeutischen Optionen diskutiert werden. Erst dann kann unter Einschätzung der Therapierisiken der hämatologischen Grunderkrankung (lange zu erwartende Panzytopenie, noch nicht kontrollierte Grunderkrankung, Komplikation in der Remission) und der grundsätzlichen Prognose des Leukämiesubtyps die Dauer und Intensität intensivmedizinischer Maßnahmen bestimmt werden. Wiederholte Reevaluationen in interdisziplinärer Diskussion sind notwendig.

In Studien über das Outcome von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen waren die Schwere der aktuellen Problematik, das Stadium der Grunderkrankung, das Alter und eine prolongierte Beatmungsdauer (länger als 7 Tage) die am meisten prädiktiven Parameter bezüglich der Mortalität [52–56].

Des Weiteren sollte die Entscheidung eines Patienten (gegebenenfalls vorhandene Patientenverfügung) akzeptiert werden. Eine generelle Entscheidung, dass Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen keiner intensivmedizinischen Therapie zugeführt werden, sollte nicht getroffen werden. Dies lässt sich anhand von vergleichenden Outcome-Daten nicht halten. Die Diskussion hierüber gestaltet häufig die Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Intensivmedizinern schwierig. Einer individuellen Entscheidung, abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten, von diagnostischen und therapeutischen Optionen und vom Willen des Patienten, sollte der Vorzug gegeben werden. Patienten mit nicht tumorösen, weit fortgeschrittenen internistischen Erkrankungen, wie fortgeschrittene Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose, werden häufig intensivmedizinisch behandelt, auch wenn diese Patienten ebenfalls keine bessere Langzeit-Prognose haben; auch dies sollte kritisch betrachtet werden.

### Techniken und maschinelle Verfahren auf der Intensivstation

#### ■ Anlage eines zentralen Venenkatheters

Leukämiepatienten, die Chemotherapie erhalten, sind ohnehin meist mit einem zentralen Venenkatheter (ZVK) oder einem implantierten Portkatheter versorgt. Man muss beachten, dass über einen Portkatheter der zentrale Venendruck häufig nicht sehr korrekt gemessen werden kann. Im Falle einer Infektion mit Sepsis muss der liegende Katheter immer als potentieller Fokus betrachtet werden und im Zweifel entfernt werden. Zusätzlich muss bei Ver-

dacht auf Kathetersepsis eine adäquate antibiotische Therapie verabreicht werden. Katheter stellen eine häufige Ursache für Staphylokokken-Infektionen dar. Eine retrospektive Analyse zeigte eine signifikante Reduktion von katheterassoziiierter Sepsis, wenn eine prophylaktische Antibiotika-Therapie angewandt wurde [57]. Neben dem Auftreten von Katheterinfektionen sind lange liegende zentrale Venenkatheter prädisponierend für die Entwicklung einer Vena cava-Thrombose.

### ■ Invasives Monitoring und Pulmonalarterienkatheter

Das Risiko für Komplikationen bei invasivem Monitoring, insbesondere für Blutungen, ist bei Leukämiepatienten mit zusätzlich bestehender Neutropenie und Thrombopenie sicherlich erhöht. Dennoch können diese Gefahren durch Gabe von Thrombozyten-Konzentraten und fresh frozen Plasma deutlich reduziert werden. In einer Studie an hämatologischen Patienten mit septischem Schock, die einen Rechtsherzkatheter zur Steuerung der Applikation vasoaktiver und inotroper Substanzen erhielten, lag die Mortalität bei 73% [58]. In einer anderen Untersuchung wurde ein Hickman-Crawford-Katheter (getunnelter doppel-lumiger Katheter im rechten Vorhof) verwendet und über das größere Lumen ein Pulmonaliskatheter eingeführt, um das Blutungsrisiko bei knochenmarktransplantierten Patienten zu verringern [59].

### ■ Nierenersatztherapie

Brunet et al. führten Untersuchungen bei 34 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen durch, bei denen eine Hämodialyse aufgrund sepsis-bedingter Anurie (22 Fälle) oder Elektrolytstörungen (12 Fälle) nötig wurde, hierbei wurden 11 Patienten von der Intensivstation entlassen (Mortalität 67%), 5 Patienten lebten ein Jahr später noch [58]. Dies belegt, dass die Nierenersatztherapie aus oben genannten Gründen bei kritisch kranken Tumorpatienten durchaus sinnvoll ist. Bei einer pulmonal-venösen Stauung sollte eine Nierenersatztherapie frühzeitig zum Einsatz kommen, um eine progrediente respiratorische Insuffizienz zu vermeiden und dadurch eine Intubation mit Beatmungspflichtigkeit umgehen zu können.

### ■ Nicht-invasive Beatmung und mechanische Beatmung

Bei respiratorisch insuffizienten Patienten, die eine Unterstützung der Atemarbeit benötigen, bietet sich die nicht-invasive Beatmung (CPAP: continous posi-

tive airway pressure) über eine Gesichtsmaske an, solange der Patient noch compliant ist und die Schutzreflexe erhalten sind, um eine Aspiration zu verhindern. Insbesondere bei vorübergehender Problematik wie Lungenödem oder pulmonaler Stauung kann eine rasche Besserung unter Vermeidung einer endotrachealen Intubation erreicht werden. Bei trachealer Intubation sollte der perorale Zugangsweg dem nasalen vorgezogen werden, um Infektionen der Sinus zu vermeiden. Einige Autoren empfehlen bei Thrombopenie eine frühzeitige Tracheotomie, um das Risiko für Zahnfleischblutungen, Nasenbluten und Pilzinfektionen des Oropharynx zu reduzieren [60]. Zusätzlich bietet die Tracheotomie den Vorteil der besseren Mundpflege, der leichteren trachealen Absaugung und des einfacheren Weanings.

Es wurden über das Outcome hämatologisch erkrankter Patienten mit respiratorischem Versagen und mechanischer Beatmung vielfach Untersuchungen durchgeführt; die Überlebensraten liegen zwischen 0–35%. Die Ergebnisse hierzu sind sehr unterschiedlich: bei manchen Autoren ist eine Beatmungsdauer von mehr als 5–7 Tagen mit einer schlechten Prognose assoziiert, andere zeigen ein Langzeit-Überleben durch prolongierte Beatmung.

### Organisation der Intensivstation in Bezug auf Leukämiepatienten

Die Möglichkeit, Patienten in der Neutropenie, insbesondere knochenmarktransplantierte Patienten, in Einzelzimmern zum Schutz vor Infektionen isolieren zu können, muss auf einer Intensivstation gegeben sein; ein spezielles System zum Filtern der Zimmerluft sollte ebenfalls vorhanden sein. Für Intensivpatienten jeglicher Art muss ein Monitor zur Überwachung zur Verfügung stehen, welcher an einem Stützpunkt zentral überwacht wird. Optimal wäre, dass jedes Zimmer von dem Stützpunkt aus durch Fenster in den Zimmern eingesehen werden kann, ein Optimum der Versorgung onkologischer Patienten würde eine eigene Toilette für jedes Zimmer darstellen. Die Intensivstation muss mit einer Klimaanlage ausgestattet sein.

Wünschenswert wäre, dass das Team der Intensivstation aus einem medizinisch ärztlichen Mitarbeiter besteht, der Vollzeit auf der Intensivstation arbeitet, aus weiteren Ärzten, die durch den Schichtdienst rund um die Uhr eine ärztliche Versorgung gewährleisten, aus einer Pflegeleitung, die Vollzeit arbeitet und ebenfalls aus weiteren Mitarbeitern der Pflege, die im Schichtdienst arbeiten. Das Verhältnis von Pflegekraft zu Patient sollte bestenfalls 1:1 sein und ein Verhältnis von 1:3 nicht übersteigen. Ein Inten-

sivmediziner sollte 24 Stunden erreichbar sein, ebenso wie Spezialisten anderer Fachabteilungen, die konsiliarisch bei Problemen hinzu gebeten werden können. Falls Chemotherapien auf der Intensivstation verabreicht werden, sollte ein spezielles Equipment hierfür vorhanden sein. Wünschenswert wäre, wenn das Personal neben einer intensivmedizinischen Ausbildung auch eine onkologische Weiterbildung vorweisen könnte, um diese Patienten optimal versorgen zu können. Ein Facharzt für Hämatologie und Onkologie sollte durch mindestens einmal tägliche Visite die Patienten mitbetreuen.

### Prognose der Leukämiepatienten auf der Intensivstation und Mortalität (Studienlage)

Es gibt sehr wenige Studien, die den kritisch kranken Leukämiepatienten, dessen Outcome und prognostische Faktoren als homogenes Patientenkollektiv betrachtet haben. Die meisten Studien zum Outcome hämatologisch-onkologischer Patienten beinhalten ein gemischtes Kollektiv von Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen wie Leukämie, Lymphome und solide Tumore. Die Untersuchungen an gemischten hämatologischen/onkologischen Patienten durchzuführen, ist nicht ratsam, da Patienten bei Erstdiagnose von soliden Tumoren eine gewisse Zeit sogar ohne antineoplastische Therapie überleben können im Gegensatz zu den Leukämie-Patienten, für die eine Induktion der Remission für einen anhaltenden therapeutischen Effekt nötig ist.

Zur Abschätzung der Prognose bei kritisch kranken Leukämiepatienten auf der Intensivstation ist es sehr wichtig, diagnostische Maßnahmen durchzuführen, soweit es der Gesundheitszustand des Patienten zum aktuellen Zeitpunkt zulässt. Hierbei kann beispielsweise bei einer respiratorischen Verschlechterung abgeschätzt werden, ob es sich um eine Medikamententoxizität oder bei Nachweis eines Erregers um eine infektiöse Ursache handelt (bronchoalveoläre Lavage, Thorakoskopie, Pleurapunktion).

Weitere Gesichtspunkte sollten unbedingt zur Prognoseabschätzung in Betracht gezogen werden [61]:

1. Leukämiesubtyp (Zytogenetik, Molekulargenetik) [61]
2. Remissionsstatus [61]
3. Therapiephase (Neutropeniedauer) [62, 63]
4. Vorausgegangene Therapie
5. Induktionsergebnis (die Knochenmark-Frühpunktion ca. 10 Tage nach Therapie bei ALL und AML ist wichtig)
6. Therapiekonzept (weiterhin kurativ?)
7. Zeitpunkt der intensivmedizinischen Behandlung im Gesamttherapiekonzept

8. Art des Ereignisses, das zu einer intensivmedizinischen Behandlung geführt hat [64]
9. verfügbare Erfolg versprechende intensivmedizinische Maßnahmen
10. Beurteilung des klinischen Verlaufs auf der Intensivstation (Reevaluation)
11. Zahl der Organversagen [51, 64, 65]
12. Begleiterkrankungen [66]
13. Alter [61, 67–70]

*Prognosefaktoren, die signifikant mit dem Tod auf der Intensivstation assoziiert sind [61]:*

- SAPS-II-Score > 18
- Multiorganversagen
- Sepsis
- Mechanische Beatmung
- Intubation vor Aufnahme auf die Intensivstation

*Prognosefaktoren, die signifikant mit dem 1-Jahres Überleben assoziiert sind [61]:*

- Alter
- Gesundheitszustand
- AML3-Subtyp (FAB-Klassifikation)
- Komplette Remission

### ■ Alter und Mortalität

Es wird oft berichtet, dass Tumorpatienten, die auf die Intensivstation aufgenommen werden müssen, eine höhere Mortalität aufweisen als Patienten mit anderen Erkrankungen: 91 (20/22) vs. 64% (37/58) bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen [71]. Diese Daten müssen jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da es sich meist um ein sehr kleines Patientenkollektiv handelt und oft ein Bias dahingehend besteht, dass Tumorpatienten an schwereren Komplikationen leiden als Nicht-Tumor-Patienten. Auf Intensivstationen in Tumorzentren konnte gezeigt werden, dass die Mortalität hier der auf allgemeinen Intensivstationen ähnlich ist: 22% auf einer internistisch-chirurgischen Intensivstation [72] sowie 23 und 22% in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen einer internistischen Intensivstation [73, 74]. Das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center hat retrospektiv den kombinierten Einfluss von Alter und Art des Malignoms auf das Outcome untersucht [75]: Von 1212 Patienten, die über einen 2-Jahres-Zeitraum eingeschlossen wurden, stellten alte Patienten (mindestens 75 Jahre) 14% aller Patienten auf der Intensivstation dar, jüngere Patienten zwischen 65 und 74 Jahre repräsentierten 28%. Die Mortalität dieser beiden Gruppen auf der Intensivstation war signifikant niedriger als die der jüngsten Patienten (unter 65 Jahre) (17, 27 und 30%). Der Einsatz von künstlicher Ernährung, von Pulmonalarterienkathetern und Dialyse war ähnlich für alle drei

Gruppen, aber die älteren Patienten wurden weniger oft mechanisch beatmet und erhielten weniger Bluttransfusionen. Unter den beiden Gruppen mit älteren Patienten waren mehr Patienten mit soliden Tumoren, die einen ähnlich langen mittleren Intensivaufenthalt und einen niedrigeren Durchschnitt im TISS-Scoring-System (therapeutic intervention scoring system) aufwiesen, verglichen mit der jüngeren Gruppe. Die Mortalität unterschied sich zwischen den drei Gruppen nicht wesentlich. Dies zeigt, dass das Alter eines Patienten mit einer malignen Erkrankung bezüglich der Entscheidung zur Aufnahme auf die Intensivstation nicht ausschlaggebend sein sollte.

## ■ Scoring-Systeme

Um die Schwere der Erkrankung messen zu können, wurde der APACHE-II-Score (acute physiological and chronic health evaluation) angewandt; lag dieser bei der Untersuchung von Rabe et al. unter 18, betrug die Überlebensrate 27%, lag er über 18, war das Überleben nur noch bei 5%. Dennoch ist die Beurteilung der Schwere einer Erkrankung anhand dieser Scores wenig nützlich, da viele Parameter in den Scores durch die Leukämie beeinflusst werden (z.B. durch die Leukopenie). Dies erklärt, warum das Überleben der AML-Patienten durch Anwendung dieser Scores manchmal überschätzt wird [1].

Abbott et al. untersuchten, ob der APACHE-II-Score, der sich aus aktuellen physiologischen Parametern, Alter und chronischen Erkrankungen zusammensetzt und die Prognose bei kritisch kranken Patienten abschätzen soll, das Outcome bei kritisch kranken Tumorpatienten festlegen kann [66]. Hierbei konnte eine direkte Beziehung zwischen der Schwere der physiologischen Störung und dem Sterberisiko gezeigt werden: Patienten mit Scores von 30 oder mehr wiesen eine Krankenhausmortalitätsrate von 100% unter postoperativen Bedingungen auf und von 92,6% unter nicht-postoperativen Bedingungen. Johnson et al. kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass der APACHE-II-Score als hilfreicher prognostischer Marker bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Granulozytopenie fungiert: Von 26 intensivpflichtigen Patienten überlebten 6 mit einem mittleren APACHE-II-Score von 18, während 20 Patienten mit einem mittleren APACHE-II-Score von 27,5 starben. Alle 14 Patienten mit einem mittleren APACHE-II-Score über 27 starben [53]. Brunet et al. berichteten, dass der SAPS Score (simplified acute physiological score) bei Überlebenden bei Aufnahme bei  $11,2 \pm 4,7$  lag, während er bei Nicht-Überlebenden  $16,1 \pm 6,3$  betrug [58].

Da es keine direkte Beziehung zwischen der Schwere der akuten Erkrankungsphase, gemessen anhand des APACHE-II-Scores, und dem Langzeit-

überleben nach Entlassung aus dem Krankenhaus gibt, stellt die Anzahl der Organversagen keinen guten Parameter zur Abschätzung der Langzeitprognose dar [76].

Rabbat et al. stellten fest, dass der SAPS-II-Score (simplified acute physiology score) ein unabhängiger Prognosefaktor für das Versterben auf der Intensivstation ist [61].

## ■ Maschinelle Beatmung

Rabe et al. präsentierten die erste retrospektive Analyse mit einem homogenen Patientengut, ausschließlich Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, die pulmonale Infiltrate aufwiesen und auf der Intensivstation mechanisch beatmet wurden: 87% verstarben während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, die häufigste Todesursache war ein therapierefraktärer septischer Schock, keiner der Patienten verstarb an Komplikationen, die Intubation oder die mechanische Beatmung betreffend. Vergleicht man in der Studie von Rabe et al. die Überlebenden mit den nicht überlebenden Patienten zeigt sich, im Gegensatz zu der zuvor zitierten Studie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, nur das Alter betreffend ein signifikanter Unterschied: Die Patienten, die 50 Jahre oder jünger waren, hatten ein besseres Outcome, keiner der Überlebenden war älter als 50 Jahre. Es gab keinen Unterschied in den zwei Gruppen bezüglich der Prognose der zugrunde liegenden Erkrankung oder bezüglich der Schwere des Organversagens [1].

Ähnliche Studien wurden an Knochenmarkstransplantierten Patienten durchgeführt: Bei Huaranga et al. [77] überlebten nur 18% der beatmeten Patienten, ebenso lag die Überlebensrate bei Price et al. [78] bei 18% bei beatmeten Patienten nach Knochenmarkstransplantation (KMT). Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung nach KMT als prognostisch schlecht zu werten ist. Ein großer Vorteil besteht jedoch heutzutage in der Anwendung einer BIPAP-Beatmung (biphasic airway pressure). Hierunter versteht man eine druck-unterstützte nicht-invasive Beatmung (siehe intermediate care Maßnahmen Abb. 1). Es wird eine gut anliegende orale oder nasale Gesichtsmaske (neuerdings auch Vollgesichtsmaske und Helme) benutzt, über die inspiratorisch eine Druckunterstützung angeboten und gleichzeitig ein positiver endexpiratorischer Druck aufrecht erhalten werden kann, zusätzlich können bis zu 100% Sauerstoffkonzentration beigefügt werden. Dies kann erfolgen, um eine endotracheale Intubation zu umgehen. Häufig empfinden die Patienten diese Maske als unkomfortabel, so dass als Sedativum von der Ar-

beitsgruppe Shaw et al. [79] Dexmedetomidine, ein alpha-2-Rezeptor-Agonist, empfohlen wird, der anxiolytisch und analgetisch wirkt ohne atemdepressiv zu sein (0,4–0,7 mcg/kg/h). Mit einer ähnlichen Beatmungstechnik konnten Conti et al [80] eine 65%-ige Überlebensrate aufweisen, dies wurde jedoch nur an 16 Patienten mit singulärem Organversagen untersucht.

Rabbat et al. [61] zeigten, dass über die Jahre der Einsatz der nicht-invasiven Beatmung deutlich zunahm: 1992–1994 lag er bei 30%, 1999–2001 bei 71%. Die Patienten, die initial mit einer nicht-invasiven Beatmung behandelt wurden, erlitten deutlich weniger Organversagen als die Patienten mit initial invasiver maschineller Beatmung. Ebenfalls wiesen die Patienten mit nicht-invasiver Beatmung ein signifikant besseres Outcome auf, und dies war unabhängig von der Schwere der akuten aktuellen Krankheitsproblematik, gemessen an dem SAPS-II-Score [61].

Die druckkontrollierte Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina stellt heutzutage einen weiteren Vorteil bei der maschinellen Beatmung dar. Früher wurden Tidalvolumina von 10–15 ml/kg KG verwendet, unter der Vorstellung Atelektasen in abhängigen Lungensarealen zu verhindern, dadurch kam es jedoch zu einer alveolären Überblähung mit ventilatorassoziierter Lungenschädigung. Heute werden Tidalvolumina von 6–8 ml/kg KG als ausreichend angesehen [79].

### ■ Neutropenie und Organversagen

Darmon et al. untersuchten den Einfluss der Neutropenie-Dauer auf die Mortalität, hierbei stellten sie fest, dass Tumor-Patienten (eingeschlossen wurden Patienten mit akuter Leukämie, Lymphomen, Myelomen und soliden Tumoren) mit Organversagen eine höhere 30-Tages-Mortalität hatten, wobei die Mortalität von dem Progress der Grunderkrankung und der Neutropenie-Dauer nicht beeinflusst wurde [62].

Die Arbeitsgruppe um Kress et al. erkannte, dass bei kritisch kranken Tumorpatienten das respiratorische Versagen mit mechanischer Beatmung, das Leber- und Herzversagen einflussreiche, unabhängige prädiktorische Größen für die Mortalität unabhängig von der Art des Tumors sind; die Neutropenie hat keinen Einfluss auf die Mortalität [63].

Von Darmon et al. konnte gezeigt werden, dass die Mortalität von Tumorpatienten mit der Anzahl der Organversagen (gemessen anhand des LOD Score (Logistic Organ Dysfunction)), mit dem Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation (höhere Mortalitätsraten bei Nieren- und Leberversagen) und mit dem Einsatz von Organersatzverfahren (Vasopressoren, mechanische Beatmung) assoziiert ist [64].

### ■ Prognose der hämatologischen Grunderkrankung

Massion et al erkannten, dass die Schwere der hämatologischen Grunderkrankung auf die Krankenhausmortalität und auf die Mortalität auf der Intensivstation keinen Einfluss nimmt, letztere wird nur von der akuten Organdysfunktion beeinflusst. Daher sollte die Entscheidung, kritisch kranke Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen intensivmedizinisch zu versorgen, nicht ausschließlich von der zugrunde liegenden Erkrankung abhängig gemacht werden [81].

Darmon et al. konnten bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen zeigen, dass die zugrunde liegende maligne Erkrankung, der Gesundheitszustand des Patienten und der Zeitraum seit der Diagnosestellung nicht mit der 30-Tages-Mortalität vergesellschaftet sind [64].

### ■ Post-Intensiv-Outcome

Rabbat et al. untersuchten bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie das Langzeit-Überleben: Zu den prognostischen Faktoren, die signifikant mit dem 1-Jahres-Überleben nach dem Intensivaufenthalt vergesellschaftet sind, zählen das Alter, der Gesundheitszustand, der AML3-Subtyp und die komplette Remission [61].

### ■ Kardiopulmonale Reanimation

Ein Review aller zwischen 1980 und 1989 publizierten Studien, bei denen es um das Überleben nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) ging, zeigte, dass weit weniger Patienten mit Tumorerkrankungen überlebten, verglichen mit Patienten mit anderen Diagnosen. Von 9 Studien über das Outcome nach CPR fanden nur zwei Studien Patienten mit Tumorerkrankungen, die überlebten und entlassen werden konnten (7 Patienten von 243 Reanimierten); all diese Patienten hatten lokalisierte Tumorerkrankungen, unter den Patienten mit metastasiertem Malignom gab es keine Überlebenden [82]. Aus diesen Daten sollte jedoch nicht generell der Schluss gezogen werden, Patienten mit metastasiertem Tumorleiden nicht zu reanimieren, da diese Erfahrungen nicht von anderen Intensivmedizinern anderer Tumorzentren berichtet wurden.

Das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York hat die Effektivität einer Reanimation bei internistischen und chirurgischen Tumorpatienten untersucht: Während einer 3-Jahres-Periode erlitten 750 Patienten einen Herzkreislaufstillstand und 114

Patienten wurden wegen zuvor guten Allgemeinzustandes und nicht festgelegter oder fehlender Reanimationsablehnung reanimiert. 75 (66%) Patienten wurden erfolgreich reanimiert, aber nur 12 (16%) von diesen, einschließlich Patienten mit metastasiertem Malignom, überlebten lange genug, um aus dem Krankenhaus entlassen zu werden. Der durchschnittliche Intensivaufenthalt lag bei 11,3 Tagen, das mittlere Überleben nach Entlassung bei 223 Tagen (3–350 Tage). Die statistischen Auswertungen zeigten, dass der Gesundheitszustand bei Aufnahme der einzig signifikante und unabhängige Faktor war, der die Wahrscheinlichkeit, zu überleben und entlassen zu werden, widerspiegelt. Das Alter, das Intervall zwischen Diagnosestellung des Malignoms und Herz-Kreislaufstillstand, das Geschlecht, die zugrunde liegende Tumorerkrankung und der Grund für die Asystolie stellten keine signifikanten prognostischen Faktoren dar [83].

An dem Jules Bordet Institut in Brüssel wurde ebenfalls eine retrospektive Analyse an Patienten auf einer internistischen Intensivstation durchgeführt, um die Effektivität und die Indikation für eine Reanimation zu untersuchen: Hierbei war die CPR bei allen 8 Patienten, bei denen die Asystolie aufgrund einer akuten kardialen Toxizität durch Medikamente auftrat, sogar bei metastasierter Tumorerkrankung und bei nicht-kurativer Therapie, erfolgreich. 5 dieser Patienten überlebten und konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden. Bei den Patienten, bei denen der Herz-Kreislaufstillstand als Komplikation bei bereits bestehenden multiplen Problemen wie septischer Schock oder Lungenversagen zusätzlich zum neoplastischen Geschehen auftrat, war die CPR nur in 25% effektiv. Keiner dieser Patienten überlebte. Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass bei Tumorpatienten und bei anderen Erkrankungen die Reanimation nur indiziert ist, wenn der Herz-Kreislaufstillstand Folge eines akuten Geschehens ist, insbesondere bei iatrogenen Problemen, wie zum Beispiel der Toxizität von Chemotherapeutika [84].

## Ethische Gesichtspunkte

Um unnötige invasive Prozeduren zu vermeiden, haben australische Autoren ein „Staging-System“ für neoplastische Erkrankungen entwickelt, wodurch die Entscheidung zur kardiopulmonalen Reanimation erleichtert werden kann:

Stadium 1: Der Zeitpunkt der Diagnosestellung, an dem ein passendes Therapieziel und die Behandlung hierfür festgelegt wird.

Stadium 2: Das Ziel der Behandlung ist potentiell kurativ mit den Risiken der assoziierten Mortalität.

Stadium 3: Die Erkrankung ist kontrollierbar aber nicht kurativ zu behandeln; eine vorübergehende Remission, welche signifikant das Leben verlängern kann, kann erreicht werden.

Stadium 4: Die spezifische Behandlung verfehlt ein kuratives Ziel.

Stadium 5: Palliatives Management.

Mit den Patienten, die sich in den letzten beiden Stadien befinden, sollte besprochen werden, dass Wiederbelebungsmaßnahmen nicht zu einem Punkt führen, der Aussicht auf Heilung bringt. Aus den gleichen Gründen bringen auch mechanische Beatmung und Hämodialyse keine Aussicht auf Heilung, wenn sich Patienten in den letzten beiden Stadien befinden [85].

## Zusammenfassung

Die Entwicklung immer spezifischerer Therapien von Leukämien ermöglicht bei immer mehr Subgruppen ein kuratives Therapieziel. Ein eindrucksvolles aktuelles Beispiel hierfür stellt die Philadelphia positive ALL dar. Dies ist der Hauptgrund dafür, dass Leukämiepatienten in lebensbedrohlichen Situationen intensivmedizinisch versorgt werden müssen. Häufig wird Patienten mit chronischen Erkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen oder kardiale Erkrankungen der Vortritt auf die Intensivstation eingeräumt, auch wenn hierbei keine Heilung mehr in Aussicht gestellt werden kann. Dies sollte in Zukunft kritischer betrachtet werden. Viele Leukämiepatienten benötigen während der Dauer ihrer Therapie irgendwann einmal eine intensivmedizinische Behandlung, daher soll eine frühzeitige Aufnahme auf die Intensivstation der Schwere der akuten Problematik vorbeugen oder diese vermindern. Viele Probleme des kritisch kranken Leukämiepatienten sind iatrogen bedingt, das heißt therapieassoziiert und rechtfertigen eine intensivmedizinische Behandlung. Die Intensivmedizin bei Leukämiepatienten wird zunehmend gefordert, um eine antileukämische Therapie zu beginnen und ihre Komplikationen zu beheben. Daher wird die Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizin und Hämatologie/Onkologie in der Zukunft einen immer bedeutenderen Stellenwert einnehmen.

## Literatur

- Rabe C, Mey U, Paashaus M, Musch A, Tasci S, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T, Dumoulin FL (2004) Outcome of patients with acute myeloid leukemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation—a retrospective analysis, *J Crit Care* 19:29–35
- Wujcik D (1994) Leukemia. In: Groenwald SL, Frogge MH, Goodman M, Yarbo CH (eds) *Cancer Nursing: Principles and Practice*, Jones and Bartlett, Boston, pp 930–950
- Hewlett RI, Wilson AF (1977) Adult respiratory distress syndrome (ARDS) following aggressive management of extensive acute lymphoblastic leukemia, *Cancer* 39:2422–2425
- Dombret H, Hunault M, Faucher C, Dombret MC, Degos L (1992) Acute lysis pneumopathy after chemotherapy for acute myelomonocytic leukemia with abnormal marrow eosinophils. *Cancer* 69:1356–1361
- Fulkerson WJ, McLendon RE, Prosnitz LR (1986) Adult respiratory distress syndrome after limited thoracic radiotherapy. *Cancer* 57:1941–1946
- Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW (1981) Ara-C lung: noncardiogenic pulmonary edema complicating cytosine arabinoside therapy of leukemia. *Am J Med* 70:256–261
- Arning M, Gehrt A, Aul C, Runde V, Hadding U, Schneider W (1990) Sepsis due to *Streptococcus mitis* in neutropenic patients with acute leukemia. *Blut* 61:364–368
- White DA, Levine S (1991) Respiratory failure. In: Groeger JS (ed) *Critical Care of the Cancer Patient*, C.V. Mosby, St. Louis, pp 13–63
- Springmeyer SC, Hackman RC, Holle R, Greenberg GM, Weems CE, Myerson D, Meyers JD, Thomas ED (1986) Use of bronchoalveolar lavage to diagnose acute diffuse pneumonia in the immunocompromised host. *J Infect Dis* 154:604–610
- Campbell JH, Blessing N, Burnett AK, Stevenson RD (1993) Investigation and management of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation: an eight year review. *Thorax* 48:1248–1251
- Cornillet A, Camus C, Nimbona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, Chevrier S, Meunier C, Lebert C, Aupée M, Caulet-Maugendre S, Fauchoux M, Lelong B, Leray E, Guiguen C, Gangneux J-P (2006) Comparison of epidemiological, clinical and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clinical Infectious Diseases*, pp 577–584
- Chao NJ, Duncan SR, Long GD, Horning SJ, Blume KG (1991) Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients, *Ann Intern Med* 114:145–146
- Allen A (1992) The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 19:529–542
- Buckner CD, Rudolph RH, Fefer A, Clift RA, Epstein RB, Funk DD, Neiman PE, Slichter SJ, Storb R, Thomas ED (1972) High-dose cyclophosphamide therapy for malignant disease. Toxicity, tumor response, and the effects of stored autologous marrow, *Cancer* 29:357–365
- Goldberg MA, Antin JA, Guinan EC, Rapoport JM (1986) Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 68:1114–1118
- Ayash LJ, Wright JE, Tretyakov O, Gonin R, Elias A, Wheeler C, Eder JP, Rosowsky A, Antman K, Frei, E 3rd (1992) Cyclophosphamide pharmacokinetics: correlation with cardiac toxicity and tumor response. *J Clin Oncol* 10:995–1000
- Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, Ognibene FP (1993) High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 118:31–36
- Jones RL, Swanton C, Ewer MS (2006) Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 5:791–809
- Davis S, Rambotti P, Grignani F (1984) Intrapericardial tetracycline sclerosis in the treatment of malignant pericardial effusion: an analysis of thirty-three cases. *J Clin Oncol* 2:631–636
- Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT (1990) Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 112:499–504
- Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, Tauer K, Neidhart J, Mallette LE, Siegel R, et al (1992) Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 10:134–142
- Bilezikian JP (1992) Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 326:1196–1203
- Harris KP, Hattersley JM, Feehally J, Walls J (1991) Acute renal failure associated with haematological malignancies: a review of 10 years experience. *Eur J Haematol* 47:119–122
- Wade DS, Nava HR, Douglass HO Jr (1992) Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 69:17–23
- Shulman HM, Hinterberger W (1992) Hepatic veno-occlusive disease–liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10:197–214
- Carreras E, Granena A, Rozman C (1993) Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplant. *Blood Rev* 7:43–51
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA (1993) Venous-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 118:255–267
- Baglin TP (1994) Venous-occlusive disease of the liver complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 13:1–4
- Attal M, Hugué F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, Voigt JJ, Brousset P, Selves J, Muller C et al (1992) Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* 79:2834–2840
- Marsa-Vila L, Gorin NC, Laporte JP, Labopin M, Dupuy-Montbrun MC, Fouillard L, Isnard F, Najman A (1991) Prophylactic heparin does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 47:346–354
- Ullmann AJ, Cornely OA (2006) Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients, *Curr Opin Infect Dis* 19:571–576
- Sculier JP, Weerts D, Klastersky J (1984) Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20:55–60
- Weiss RB (1992) Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 19:458–477
- O'Brien ME, Souberbielle BE (1992) Allergic reactions to cytotoxic drugs—an update. *Ann Oncol* 3:605–610
- Wells R (1970) Syndromes of hyperviscosity. *N Engl J Med* 283:183–186
- Lawrence J (1994) Critical care issues in the patient with hematologic malignancy. *Semin Oncol Nurs* 10:198–207
- Gerson SL, Lazarus HM (1989) Hematopoietic emergencies. *Semin Oncol* 16:532–542

38. Skelton JD, Pizzo PA (1987) Hematologic malignancy. In: Parillo JE, Masur H (eds) *The Critically Ill Immunosuppressed Patient*, Rockville, Aspen. pp 433–479
39. Lane TA (1980) Continuous-flow leukapheresis for rapid cyto-reduction in leukemia, *Transfusion* 20:455–457
40. Ogbibene FP, Pizzo PA (1993) Oncologic issues. In: Holbrook PR (ed) *Textbook of Pediatric Critical Care*. Saunders, Philadelphia. pp 802–822
41. Meriney DK (1990) Diagnosis and management of acute promyelocytic leukemia with disseminated intravascular coagulopathy: a case study. *Oncol Nurs Forum* 17:379–383
42. Colman RW, Rubin RN (1990) Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol* 17:172–186
43. Shelton BK (1994) Disorders of hemostasis in sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 6:373–387
44. Allen MA (1993) Disseminated intravascular coagulation. In: Wright JE, Shelton BK (eds) *Desk References for Critical Care Nursing*. Jones and Bartlett, Boston. pp 1187–1202
45. Stucky LA (1993) Acute tumor lysis syndrome: assessment and nursing implications, *Oncol Nurs Forum* 20:49–57
46. Akers PA (1990) Tumor lysis syndrome. *Dimens Oncol Nurs* 4:10–13
47. Silverman P, Distelhorst CW (1989) Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 16:504–515
48. Moir CR, Scudamore CH, Benny WB (1986) Typhlitis: selective surgical management, *Am J Surg* 151:563–566
49. Abbasoglu O, Cakmakci M (1993) Neutropenic enterocolitis in patients without leukemia, *Surgery* 113:113–116
50. Smith LH, Van Gulick AJ (1992) Management of neutropenic enterocolitis in the patient with cancer, *Oncol Nurs Forum* 19:1337–1342
51. Snow RM, Miller WC, Rice DL, Ali MK (1979) Respiratory failure in cancer patients. *Jama* 241:2039–2042
52. Schuster DP, Marion JM (1983) Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. Outcome in patients with hematologic malignancy. *Am J Med* 75:402–408
53. Johnson MH, Gordon PW, Fitzgerald FT (1986) Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score. *Crit Care Med* 14:693–697
54. Raffin TA (1989) Intensive care unit survival of patients with systemic illness. *Am Rev Respir Dis* 140:S28–35
55. Knaus WA, Draper EA, Wagner, Zimmerman JE, APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829
56. Schapira DV, Studnicki J, Bradham DD, Wolff P (1993) A. Jarrett, Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. *Jama* 269:783–786
57. Bock SN, Lee RE, Fisher B, Rubin JT, Schwartzenruber DJ, Wei JP, Callender DP, Yang JC, Lotze MT, Pizzo PA et al (1990) A prospective randomized trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triple-lumen catheter-related sepsis in patients treated with immunotherapy. *J Clin Oncol* 8:161–169
58. Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, Dreyfus F, Vaxelaire JF, Nouira S, Giraud T, Armaganidis A, Monsallier JF (1990) Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med* 16:291–297
59. Crawford SW, Petersen FB (1992) Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am Rev Respir Dis* 145:510–514
60. Turnbull AD, Carlon G (1979) Airway management in the thrombocytopenic cancer patient with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 7:76–77
61. Rabbat A, Chaoui D, Montani D, Legendre O, Lefebvre A, Rio B, Roche N, Lorut C, Marie JP, Huchon G (2005) Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol* 129:350–357
62. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fioux E, Moreau D, Le Gall JR, Schlemmer B (2002) Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 28:1775–1780
63. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB (1999) Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1957–1961
64. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E, Le Gall JR, Schlemmer B, Azoulay E (2005) Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 33:2488–2493
65. Lloyd-Thomas AR, Wright I, Lister TA, Hinds CJ (1988) Prognosis of patients receiving intensive care for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296:1025–1029
66. Abbott RR, Setter M, Chan S, Choi K (1991) APACHE II: prediction of outcome of 451 ICU oncology admissions in a community hospital. *Ann Oncol* 2:571–574
67. Groeger JS (1991) Introduction. In: Groeger JS (ed) *Critical Care of the Cancer Patient*, Mosby, Louis. p xi
68. DeVita VT (1991) Foreward. In: Groeger JS (ed) *Critical Care of the cancer Patient*. Mosby, Louis, p x
69. Dragsted L, Qvist J, Madsen M (1989) Outcome from intensive care. II. A 5-year study of 1308 patients: short-term outcome. *Eur J Anaesthesiol* 6:131–144
70. Crawford SW, Schwartz DA, Petersen FB, Clark JG (1988) Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am Rev Respir Dis* 137:682–687
71. Cox SC, Norwood SH, Duncan CA (1985) Acute respiratory failure: mortality associated with underlying disease. *Crit Care Med* 13:1005–1008
72. Turnbull A, Goldiner P, Silverman D, Howland W (1976) The role of an intensive care unit in a cancer center. An analysis of 1035 critically ill patients treated for life-threatening complications editorial. *Cancer* 37:82–84
73. Sculier JP, Markiewicz E (1991) Medical cancer patients and intensive care. *Anticancer Res* 11:2171–2174
74. Sculier JP, Ries F, Verboven N, Coune A, Klastersky J (1988) Role of intensive care unit in a medical oncology department. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24:513–517
75. Chalfin DB, Carlon GC (1990) Age and utilization of intensive care unit resources of critically ill cancer patients. *Crit Care Med* 18:694–698
76. Yau E, Rohatiner AZ, Lister TA, Hinds CJ (1991) Long term prognosis and quality of life following intensive care for life-threatening complications of haematological malignancy. *Br J Cancer* 64:938–942
77. Huaranga AJ, Leyva FJ, Giralt SA, Blanco J, Signes-Costa J, Velarde H, Champlin RE (2000) Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 28:1014–1017
78. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS (1998) Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 158:876–884
79. Shaw A, Weavind L, Feeley T (2001) Mechanical ventilation in critically ill cancer patients. *Curr Opin Oncol* 13:224–228



80. Conti G, Marino P, Cogliati A, Dell'Utri D, Lappa A, Rosa G, Gasparetto A (1998) Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a pilot study. *Intensive Care Med* 24:1283–1288
81. Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, Installe E (2002) Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 30:2260–2270
82. Faber-Langendoen K (1991) Resuscitation of patients with metastatic cancer. Is transient benefit still futile? *Arch Intern Med* 151:235–239
83. Vitelli CE, Cooper K, Rogatko A, Brennan MF (1991) Cardiopulmonary resuscitation and the patient with cancer. *J Clin Oncol* 9:111–115
84. Sculier JP, Markiewicz E (1993) Cardiopulmonary resuscitation in medical cancer patients: the experience of a medical intensive-care unit of a cancer centre. *Support Care Cancer* 1:135–138
85. Haines IE, Zalberg J, Buchanan JD (1990) Not-for-resuscitation orders in cancer patients—principles of decision-making. *Med J Aust* 153:225–229