

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Bereich Pädiatrische Onkologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

**Prognose und prognostische Faktoren
beatmungspflichtiger Komplikationen
einer Akuten Lymphoblastischen Leukämie
im Kindesalter**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Bernhard Andreas Christian Wilhelm
Geboren in Filderstadt

Ulm 2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Daniel Steinbach
2. Berichterstatter: PD Dr. Bernd Gruhn
Tag der Promotion: 12. Januar 2012

Den Kindern und Familien, deren Geschichten hinter all den Zahlen stehen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Pathophysiologie	1
1.3. Klinische Symptomatik.....	1
1.4. Diagnose.....	2
1.5. Klassifikation	2
1.6. Therapie.....	4
1.7. Die ALL-BFM 95 Studie	5
1.8. Ergebnisse der ALL-BFM 95 Studie, Prognose	8
1.9. Komplikationen	9
1.9.1. Leukämie assoziierte Komplikationen	9
1.9.2. Therapie assoziierte Komplikationen.....	12
1.9.3. Infektionen.....	13
1.10. Zielsetzung der Arbeit.....	16
2. Patienten und Methoden.....	18
2.1. Definition beatmungspflichtige Komplikation.....	18
2.2. Auswahlkriterien	18
2.3. Datenerhebung	20
2.3.1. Erhebung am Zentralarchiv der Studienzentrale	20
2.3.2. Erhebung an den behandelnden Kliniken.....	20
2.4. Risikoscores	22
2.4.1. PRISM III Score.....	23
2.4.2. PELOD Score.....	23
2.5. Statistische Auswertung.....	24

3. Ergebnisse	26
3.1. Patientencharakteristik.....	26
3.2. Häufigkeit beatmungspflichtiger Komplikationen	28
3.3. Art der Komplikationen.....	28
3.4. Zeitpunkt der Komplikationen	30
3.5. Prognose bezüglich ITS-Überleben	31
3.6. Langzeitprognose	31
3.7. Einflussgrößen auf das ITS-Überleben	33
3.8. Multivariate Analyse bezüglich ITS-Überleben	37
3.9. Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben.....	37
3.10. Multivariate Analyse bezüglich Gesamtüberleben	38
4. Diskussion	41
4.1. Vorgehensweise	42
4.2. Ursachen beatmungspflichtiger Komplikationen	43
4.3. ITS-Überleben	46
4.4. Langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit.....	48
4.5. Prognosefaktoren	49
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis	56
7. Anhang	67
7.1. Anhang I: PRISM III Score Erfassungsbogen	67
7.2. Anhang II: PELOD Score Erfassungsbogen	69
7.3. Anhang III: Stichprobenvergleich	70
8. Danksagung	71

Abkürzungsverzeichnis

µl: Mikroliter

ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie

ARDS: acute respiratory distress syndrome

AST: Aspartat-Aminotransferase

BCR: breakpoint cluster region

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster

bzw.: beziehungsweise

CD: cluster of differentiation

CMV: Cytomegalievirus

CR: complete remission, vollständige Remission

CRP: C-reaktives Protein

DIC: Disseminated intravascular coagulation, disseminierte intravasale Gerinnung

DNA: Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure

EGIL: European Group for the Immunological Characterization of Acute
Leukemias

et al.: et alii, und andere, und Co-Autoren

etc.: et cetera

FAB: French-American-British Working Group for Leukaemia Classification

FUO: fever of unknown origin, Fieber unklarer Ursache

GCS: Glasgow Coma Scale

Gy: Gray

HR: Hochrisiko

HSV: Herpes simplex Virus

ICU: Intensive care unit, Intensivstation

Ig: Immunglobulin

Ig M: Immunglobulin M

ITS: Intensivstation

KMT: Knochenmarktransplantation

LDH: Laktatdehydrogenase

LE: Lungenembolie

MB: Maschinelle Beatmung

MLL: mixed lineage leukemia

MR: Mittleres Risiko III

n: number, Anzahl der Patienten

OS: overall survival, Gesamtüberleben

PELOD: Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score

PGR: Prednisone good response

pH: pondus Hydrogenii, Wasserstoffionenkonzentration

PICU: Paediatric intensive care unit, Kinderintensivstation

PPR: Prednisone poor response

PRISM: Paediatric Risk of Mortality Score

SE: standard error, Standardfehler

sog.: so genannt

spp.: species pluralis

SR: Standard Risiko

TCR: T-Zell-Rezeptor

TdT: Terminale Deoxynukleotidyl-Transferase

TVT: Tiefe Venenthrombose

VCSS: Vena-cava-superior-Syndrom

vs.: versus, gegenüber

z. B.: zum Beispiel

ZNS: Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapie-Übersicht der ALL-BFM 95 Studie.....	7
Abbildung 2: Flussschema der Patientenauswahl	19
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller Komplikationspatienten.....	32
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten nach überstandener Komplikation	33
Abbildung 5: Paediatric Risk of Mortality III (PRISM III) Score.....	68
Abbildung 6: Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) Score.	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Immunologische Klassifikation der ALL	3
Tabelle 2: Häufige Translokationen und deren Fusionsgene	4
Tabelle 3: Einteilung der Risikogruppen der ALL-BFM 95 Studie.....	6
Tabelle 4: Behandelnde Kliniken und Verteilung der Patienten.....	21
Tabelle 5: Vergleich der Komplikationspatienten mit der ALL-BFM 95 Studiengruppe ohne die Komplikationspatienten	27
Tabelle 6: Art und Häufigkeit der beatmungspflichtigen Komplikationen.....	30
Tabelle 7: Zusammenschau prognostischer Faktoren für das ITS-Überleben	35
Tabelle 8: Zusammenschau prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben	39
Tabelle 9: Gründe einer Behandlung auf Intensivstation bei Kindern mit einer onkologischen Erkrankung, ein Literaturvergleich.....	44
Tabelle 10: Prognose bezüglich ITS-Überleben von intensivstations- und beatmungspflichtigen Komplikationen, ein Literaturvergleich	47
Tabelle 11: Vergleich der Patientengruppe mit vorliegendem Arztbrief mit der Gruppe ohne vorliegenden Arztbrief der Gesamtstudiengruppe	70

1. Einleitung

Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. Die Behandlung der ALL ist eine Erfolgsgeschichte in der pädiatrischen Onkologie. Während in den 60er Jahren die Prognose als nahezu infaust galt, können heute etwa 90% der Patienten langfristig geheilt werden [30]. Die derzeitige Therapie ist langwierig und risikoreich und obwohl die Prognose heute als sehr günstig einzuschätzen ist, kann noch immer ein Teil der Patienten nicht erfolgreich behandelt werden [116].

1.1. Epidemiologie

Nach den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters für die Jahre 1999 bis 2008 bildet die ALL mit etwa 27% den größten Anteil aller Krebserkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren. Die Inzidenz liegt bei jährlich etwa 470 Neuerkrankungen. Zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr zeigt die Altersverteilung der Patienten einen Häufigkeitsgipfel. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen, das genaue Verhältnis liegt bei 1,2 : 1 [57].

1.2. Pathophysiologie

Bei einer lymphoblastischen Leukämie proliferieren frühe lymphatische Vorläuferzellen ungehemmt klonal. Diese sog. Blasten akkumulieren im Knochenmark, werden in den peripheren Blutkreislauf ausgeschwemmt und können zudem lymphatische Gewebe sowie andere Organe infiltrieren. Charakteristisch ist dabei eine funktionelle Knochenmarkaplasie, das heißt die Verdrängung der normalen Hämatopoese. [48].

1.3. Klinische Symptomatik

Die Anamnese, die klinische Symptomatik und der zeitliche Verlauf bis zur Verdachtsdiagnose sind sehr variabel. Nach einer Anamnese von meistens zwei bis sechs Wochen mit unspezifischen Allgemeinsymptomen treten typische klinische Merkmale auf: Die zunehmende Knochenmarkinsuffizienz führt aufgrund einer Anämie zu vermehrter Müdigkeit und Blässe, aufgrund einer Thrombozytopenie zu einer Blutungsneigung und aufgrund einer Granulozytopenie zu schweren Allgemeininfektionen [10, 48, 115].

Häufige Symptome sind außerdem Knochenschmerzen, eine Hepato- und/oder Splenomegalie sowie Lymphknotenschwellungen. Zudem können im Rahmen einer meningealen Infiltration (Meningeosis leucaemica) Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteife, Sehstörungen und Hirnnervenlähmungen auftreten. Bei einer mediastinalen Beteiligung bzw. einer Thymusinfiltration kann es zu einer Einflusstauung, einem Pleura- oder Perikarderguss kommen [10].

Seltener sind Hodenschwellung, Gingivahyperplasie, Hautinfiltrate, Niereninsuffizienz, Orbitatumor und Mikulicz-Syndrom (Schwellung der Speichel- und Tränendrüsen) [115].

1.4. Diagnose

Die Diagnose wird anhand einer Knochenmarkuntersuchung gestellt. Definitionsgemäß ist bei einer Leukämie der Anteil leukämischer Blasten an der Gesamtzellzahl im Knochenmark größer als 25%. Das periphere Blutbild kann dabei extrem hohe, normale oder sogar erniedrigte Leukozytenwerte zeigen. Die Hämoglobinkonzentration und die Thrombozytenzahl können ebenfalls normwertig sein [115].

Eine zytologische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist zum Ausschluss oder Nachweis eines Befalls des zentralen Nervensystems (ZNS) stets erforderlich [48].

1.5. Klassifikation

Zytomorphologisch wird die ALL nach der Klassifikation der French-American-British Working Group for Leukaemia Classification (FAB) in die Typen L1-L3 eingeteilt [16].

Bis auf den FAB L3-Typ, der mit dem Vorliegen einer reifen B-Zell-ALL assoziiert ist, hat die FAB-Klassifikation insbesondere für die Einteilung in prognostisch wie therapeutisch relevante Untergruppen weitgehend an Bedeutung verloren [115].

Die Subtypisierung der ALL erfolgt heute mittels Immunphänotypisierung und Zytogenetik [5]. Die verschiedenen Vorstufen der B- bzw. T-Zellen werden anhand spezifischer Oberflächenmoleküle, so genannter cluster of differentiation (CD)-Moleküle, unterschieden. Außerdem spielen die Terminale Deoxynukleotidyl-Transferase (TdT), eine

zellkernständige Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Polymerase, Human Leukocyte Antigen (HLA)-Merkmale, Immunglobulin M (IgM), Lambda- und Kappa-Leichtketten sowie der T-Zell-Rezeptor (TCR) eine Rolle in der Charakterisierung [65].

Dementsprechend zeigen auch Leukämiezellen ein charakteristisches Antigenmuster in der Durchflusszytometrie. Anhand dieses immunologischen Profils teilt die European Group for the Immunological Characterization of Acute Leukemias (EGIL) die in Tabelle 1 dargestellten Untergruppen der ALL ein [15].

Tabelle 1: Immunologische Klassifikation der ALL nach der European Group for the Immunological Characterization of Acute Leukemias (EGIL) [15]

ALL-Subtyp	Antigenmuster
<p>B-Linien ALL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pro-B-ALL • Common-ALL • Prä-B-ALL • Reife B-ALL 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 von 3 positiv: CD19, CD22, CD79a; • meist auch TdT+ und HLA-DR+ • T-Zell-Antigene sind negativ <p>Keine Expression weiterer Differenzierungsantigene; CD10-</p> <p>CD10+</p> <p>Zytoplasmatisches IgM+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Membranständig oder zytoplasmatisches Ig M+ • Kappa (κ)- oder Lambda (λ)-Leichtkettenrestriktion • CD10-
<p>T-Linien ALL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pro-T-ALL • Prä-T-ALL • Kortikale T-ALL • Reife T-ALL <ul style="list-style-type: none"> – Reife T-ALL Subtyp a – Reife T-ALL Subtyp b 	<ul style="list-style-type: none"> • CD3+ (zytoplasmatisch oder membranständig) • Meist TdT+, HLA-DR-, CD34- • B-Zell-Antigene sind negativ <p>CD7+</p> <p>CD7+; CD2+ und/oder CD5+ und/oder CD8+</p> <p>CD1a+</p> <p>Membranständig CD3+, CD1a-</p> <p>Wie reife T-ALL, zusätzlich TCR α/β+</p> <p>Wie reife T-ALL, zusätzlich TCR γ/δ+</p>

Abkürzungen in der Tabelle: ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie, CD: cluster of differentiation, HLA: Human Leukocyte Antigen, IgM: Immunglobulin M, TdT: Terminale Deoxynukleotidyl-Transferase, TCR: T-Zell-Rezeptor, „+“: positiv, „-“: negativ.

Außer den immunologischen werden zytogenetische Merkmale der Leukämiezellen zur Subtypisierung und Risikostratifizierung herangezogen. Es lassen sich verschiedene Chromosomenschäden und Translokationen nachweisen. Diese typischen chromosomalen Veränderungen führen zu so genannten Fusionsgenen, deren Genprodukte wachstumregulierende Funktionen haben [48, 100, 115].

Tabelle 2 zeigt die entstehenden Fusionsgene, den assoziierten immunologischen ALL-Subtyp und den prognostischen Einfluss häufig gefundener Translokationen.

Tabelle 2: Häufige Translokationen und deren Fusionsgene, modifiziert nach Schrappe et al. [115]

Translokation	Fusionsgen	Häufigkeit	ALL-Subtyp	Prognose
t(12;21)	TEL/AML1	22%	Common-ALL	günstig
t(1;19)	E2A/PX1	5%	Prä-B-ALL	unklar
t(4;11)	MLL/AF4	4%	Pro-B-ALL	ungünstig
t(9;22)	BCR/ABL	3%	Common-ALL	ungünstig

Abkürzungen in der Tabelle: ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie, MLL: mixed lineage leukemia, BCR: Breakpoint cluster region.

1.6. Therapie

Die Behandlung der ALL im Kindesalter erfolgt in spezialisierten Zentren im Rahmen so genannter Therapieoptimierungsstudien. Diese multizentrischen, kooperativen Studien haben in den vergangenen Jahrzehnten als entscheidende Behandlungsstrategie in der pädiatrischen Onkologie wesentlich zur Verbesserung der Prognose onkologischer Erkrankungen im Kindesalter beigetragen [30]. Erklärtes Ziel dabei ist es, die Heilungschance der Erkrankung zu verbessern und/oder die Therapie bedingten akuten unerwünschten Wirkungen und späten Folgen zu verringern [30-31].

Die zentrale Koordination, Organisation und Steuerung der ALL Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)-Studie übernimmt die ALL BFM Studienzentrale am Uniklinikum Kiel. Deren Aufgabenbereich umfasst unter anderem die Erfassung aller ALL-Patienten der an den ALL-BFM Studien teilnehmenden Kliniken, die diagnostische Referenzbeurteilung

eingesandter Blutproben und Knochenmarkpräparate sowie die Sammlung sämtlicher Verlaufsdaten der Studienpatienten (Therapieverlauf, Nachuntersuchungen, etc.) [114].

Für die behandelnden Kliniken hat die Studienzentrale beratende Funktion, insbesondere in schwierigen Entscheidungssituationen während der Therapie ist der Fundus an gesammelten Erfahrungen für den Einzelfall außerordentlich hilfreich [30, 114].

1.7. Die ALL-BFM 95 Studie

Die BFM Studien zur Behandlung der ALL gehen auf die 70er Jahre zurück, als sich die drei pädiatrischen Zentren Berlin, Frankfurt und Münster auf eine einheitliche Behandlungsstrategie der ALL verständigten [30, 84]. Grundlage dafür war das Protokoll der Berliner Studie von Hansjörg Riehm [106]. Die Anzahl der teilnehmenden Kliniken ist seither stetig gewachsen, die Prognose der Erkrankung konnte durch geänderte und ergänzte Therapieelemente deutlich verbessert werden [30, 84]. Die BFM-Protokolle sind in vielen Ländern zum Standard der ALL-Therapie geworden [116].

Entsprechend dem Therapieprotokoll erfolgt die Therapie zum einen stratifiziert, das heißt an die Risikoeigenschaften der Leukämie-Unterform adaptiert, zum anderen randomisiert, das heißt zufällig einem Therapie-Zweig innerhalb der stratifizierten Risikogruppen zugeteilt [83, 117].

Für die Stratifizierung in die drei Risikogruppen wurden in der ALL-BFM 95 Studie folgende Kriterien verwendet: Der ALL-Subtyp (B- oder T-Linien-ALL), das Alter, die initiale Leukozytenzahl, zytogenetische Merkmale (Nachweis der Translokation t(9;22) oder t(4;11)) sowie das individuelle Therapieansprechen [83, 117].

Dem individuellen Ansprechen eines Patienten auf die applizierte Chemotherapie wird entscheidende Bedeutung beigemessen. Es konnte bereits in den ersten ALL-BFM-Studien gezeigt werden, dass die Absolutzahl leukämischer Blasten im peripheren Blut nach einwöchiger Therapie mit Prednisolon prognostisch höchst relevant ist [107].

Patienten mit weniger als 1000 Blasten/ μ l am 8. Tag der Therapie, was ein gutes Ansprechen auf Prednisolon bedeutet, sog. Prednisone good response (PGR), haben eine

günstigere Prognose als Patienten mit 1000 oder mehr Blasten/ μl (Prednisone poor response, PPR) [83, 107-108, 115]. Der PPR zeigt bereits früh die chemotherapeutische Multiresistenz der ALL an, wovon etwa 10% der Patienten betroffen sind [83, 115].

Die erste Remissionskontrolle des Knochenmarks war in der ALL-BFM 95 Studie für den Tag 33 der Therapie vorgesehen [83]. Auch diese Verlaufsbeurteilung hat therapeutische wie prognostische Konsequenzen. Die vollständige Remission (complete remission, CR) ist definiert als $<5\%$ Blasten im regenerierenden Knochenmark, keine Blasten im Liquor und peripheren Blut sowie kein Nachweis lokalisierter leukämischer Infiltrate [83, 108].

Tabelle 3 zeigt die Stratifizierung in die drei Risikogruppen Standard Risiko (SR), Mittleres Risiko (MR) und Hochrisiko (HR) [83, 108, 117]:

Tabelle 3: Einteilung der Risikogruppen der ALL-BFM 95 Studie, modifiziert nach Mörücke et al. [83]

Risikogruppe	Kriterien
Standard Risikogruppe (SR)	<ul style="list-style-type: none"> • PGR und • initiale Leukozytenzahl $<20.000/\mu\text{l}$ und • Alter zwischen 1 und 6 Jahre und • B-Zell-Leukämie
Mittlere Risikogruppe (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • PGR und • initiale Leukozytenzahl $\geq 20.000/\mu\text{l}$ und/oder • Alter <1 oder ≥ 6 Jahre und/oder • T-Zell-Leukämie
Hochrisikogruppe (HR)	<ul style="list-style-type: none"> • PPR und/oder • keine CR an Tag 33 und/oder • Nachweis von Translokation t(9;22) • Nachweis von Translokation t(4;11)

Abkürzungen in der Tabelle: ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie, PGR: Prednison good-response, PPR: Prednison poor-response, CR: complete remission, vollständige Remission.

Die Therapie ist eine Polychemotherapie von mehrmonatiger Dauer, die sich in vier große Abschnitte gliedert: Induktion, Konsolidierung, Reinduktion und Erhaltungstherapie [83].

In allen Therapiezeigen begann die Behandlung mit einer 7-tägigen Vorphase und der Induktionstherapie (sog. Protokoll I). Ziel dabei war die vollständige Remission an Tag 33.

In den Therapiezweigen SR und MR schloss sich die Konsolidierung (sog. Protokoll M bzw. MCA) an. Die Reinduktion (sog. Protokoll II) wurde erstmals in der ALL-BFM 76 Studie erfolgreich eingeführt und gilt seither als ein wichtiger Meilenstein der ALL-Therapie [49, 115]. Hierbei handelt es sich um einen weiteren intensiven Chemotherapieblock, der dem Protokoll I ähnelt. Zuletzt folgte die Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamtdauer von 24 Monaten (bei Jungen der SR-Gruppe bis 36 Monate).

Für Patienten der Hochrisiko-Gruppe sah das Protokoll nach dem ersten Teil der Induktion sechs Hochrisiko-Blöcke vor. Reinduktion und Erhaltungstherapie entsprachen dem Therapieplan der beiden anderen Risikogruppen. Eine Knochenmarktransplantation kam nur für einen Teil der Hochrisiko-Patienten in Frage.

Zur Vermeidung von ZNS-Rezidiven wurde bei Patienten mit einer T-ALL und bei Patienten der Hochrisiko-Gruppe eine präventive, bei Patienten mit initialem ZNS-Befall eine therapeutische Schädelbestrahlung eingesetzt.

Abbildung 1 zeigt das Schema des Behandlungsprotokolls der ALL-BFM 95 Studie.

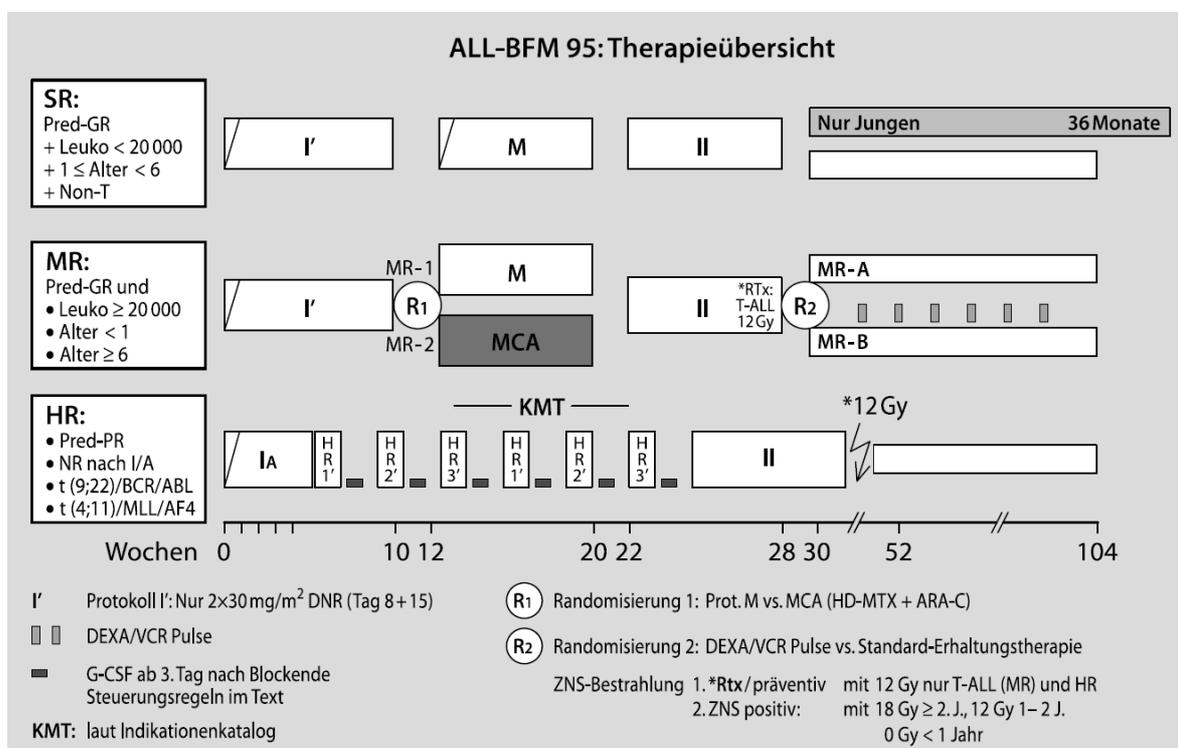


Abbildung 1: Therapie-Übersicht der ALL-BFM 95 Studie, übernommen aus Ritter et al. [108].

Abkürzungen in der Abbildung: SR: Standard Risiko, MR: Mittleres Risiko, HR: Hochrisiko, Pred-GR: Prednisolon good response, Pred-PR: Prednisolon poor response, Leuko: Leukozytenzahl, Non-T: Nicht-T-Zell-Leukämie, NR: Nicht-Remission, DEXA: Dexamethason, VCR: Vincristin, DNR: Daunorubicin, G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor,

KMT: Knochenmarktransplantation, R1: 1. Randomisierung, R2: 2. Randomisierung, Prot M: Protokoll M, MCA: Protokoll M mit Cytarabin, HD-MTX: Hochdosis-Methotrexat, ARA-C: Cytarabin, vs.: versus, RTx: Radiotherapie, ZNS: zentrales Nervensystem, Gy: Gray.

1.8. Ergebnisse der ALL-BFM 95 Studie, Prognose

Im Rahmen der ALL-BFM 95 Studie wurden zwischen dem 1. April 1995 und dem 30. Juni 2000 insgesamt 2283 Kinder und Jugendliche behandelt, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. An der Studie waren 82 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt. In die Auswertung gingen letztlich 2169 Patienten ein [83].

Die wesentlichen Endpunkte der Studien waren die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens und die Gesamtüberlebenschance. Als Ereignisse wurden dabei verschiedene Situationen definiert: Das so genannte non-response, das Versterben eines Patienten (unabhängig von der Todesursache), ein Rezidiv der Erkrankung sowie die Diagnose eines Zweitmalignoms [83].

Keine vollständige Remission an Tag 33 der Therapie wurde zwar als prognostisch ungünstig angesehen, war aber noch kein Ereignis; während das sog. non-response, definiert als das Nicht-Erreichen der vollständigen Remission bei Beginn des 4. HR-Blocks, ein Ereignis darstellte [83].

Als Zweitmalignome oder Sekundärneoplasien werden maligne Erkrankungen bezeichnet, die histopathologisch eindeutig von der Ersterkrankung abzugrenzen sind und nach einem variablen Zeitintervall zur onkologischen Ersterkrankung auftreten [13, 58].

Insgesamt lag das ereignisfreie Überleben der 2169 Patienten nach 6 Jahren Nachbeobachtungszeit bei 79,6%, das Gesamtüberleben bei 87,0%. Aufgeteilt nach den drei Risikogruppen zeigen die Ergebnisse folgende Verteilung: Das ereignisfreie Überleben lag bei der SR-Gruppe bei 89,5%, bei der MR-Gruppe bei 79,7% und bei der HR-Gruppe bei 49,2% [83].

1.9. Komplikationen

Die Leukämie an sich sowie die intensive Polychemotherapie können zu einer Reihe von Komplikationen und Nebenwirkungen führen, die unter Umständen akut lebensbedrohlich sein können [10, 48]. Früh auftretende Komplikationen sind im Allgemeinen pathophysiologisch auf Veränderungen im Rahmen der Leukämie zurückzuführen, Komplikationen während der intensiven Therapie hingegen sind als Toxizität der eingesetzten Therapeutika zu betrachten [54, 115].

1.9.1. Leukämie assoziierte Komplikationen

Tumorlyse Syndrom

Der spontane oder medikamentös induzierte Zerfall vieler maligner Zellen, insbesondere bei großer Leukämiezelllast im peripheren Blut, kann Elektrolytentgleisungen und Organfunktionsstörungen hervorrufen, die als Tumorlyse Syndrom zusammengefasst werden [34, 115]. Das Tumorlyse Syndrom wird ausgelöst durch den raschen Zellzerfall, wobei schlagartig intrazelluläre Ionen, Proteine und Metabolite frei werden und in die Blutbahn gelangen [34, 54, 113].

Nach der Cairo-Bishop-Definition des laborchemischen Tumorlyse Syndroms müssen mindestens 2 der folgenden Kennzeichen innerhalb eines bestimmten Zeitraumes (zwischen 3 Tage vor und 7 Tage nach Beginn der zytostatischen Therapie) auftreten: Hyperkaliämie, Hypocalciämie, Hyperphosphatämie und Hyperurikämie, wobei die Abweichung vom Normwert jeweils mindestens 25% beträgt [24].

Risikofaktoren für das Auftreten eines Tumorlyse Syndroms sind unter anderem eine große Tumorzelllast, eine erhöhte (mindestens doppelter oberer Normwert) Laktatdehydrogenase (LDH), eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung, eine vorbestehende Hyperurikämie sowie eine hohe Proliferationsrate und ein gutes Therapieansprechen der Tumorzellen [28, 113].

Ein massiver Anstieg der Harnsäurekonzentration hat das Ausfallen von Harnsäurekristallen in der Niere zur Folge und führt zur Urat-Nephropathie. Außerdem fallen durch die Hyperphosphatämie bedingt Calciumphosphatkristalle in der Niere aus

(Nephrocalcinose). Folge dieser beiden Mechanismen ist ein akutes Nierenversagen mit Oligurie, das die Elektrolytimbalance noch weiter verstärkt [34-35].

Hyperkaliämie und Hypocalciämie können zu Tetanien, zerebralen Krampfanfällen und lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen [34, 43]. Folgen der Niereninsuffizienz können eine Ausbildung von Lungen- und Hirnödem sein, Hypoxie und respiratorisches Versagen können letztlich zum Tod führen [34, 43, 54].

Mediastinaltumor

Eine Beteiligung des Mediastinums im Sinne eines mediastinalen Tumors ist bei der T-Linien-ALL häufig: bei über der Hälfte der T-ALL Patienten ist zum Diagnosezeitpunkt röntgenologisch ein Mediastinaltumor zu finden [8]. Durch die Kompression von Trachea und Ösophagus können Husten, Dyspnoe, Stridor, Thoraxschmerzen und Dysphagie als klinische Symptome in Erscheinung treten [8, 54].

Selten führt ein Mediastinaltumor im Rahmen einer ALL zum so genannten Vena-cava-superior-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine Kompression der Vena cava superior, die zur oberen Einflusstauung führt [54, 112]. Typische klinische Merkmale sind gestaute Hals-, Kopf- und Thoraxvenen, zervikale, faziale und periorbitale Ödeme, Plethora oder Zyanose im Gesichtsbereich, Dyspnoe und durch erhöhten intrakraniellen Druck zentralnervöse Symptome [43, 54, 86, 112].

Gerinnungsstörungen

Zum Zeitpunkt der Diagnose und in den ersten Tagen der zytoreduktiven Therapie sind laborchemische Gerinnungsstörungen sowie manifeste hämorrhagische und thromboembolische Komplikationen nicht selten [25, 36, 87, 105, 125-126].

Die Mehrzahl der ALL-Patienten weist im initialen Blutbild eine Thrombozytopenie auf [36, 100, 115]. Laborchemische Gerinnungsstörungen sind ebenfalls häufig [82, 105, 122]. Klinisch können dabei Haut- und/oder Schleimhautblutungen auffallen [54, 66, 105]. Schwerwiegende Blutungskomplikationen wie intrakranielle oder gastrointestinale Blutungen sind selten, können aber durchaus tödlich verlaufen [122, 125-126].

Eine weitere Komplikation der ALL ist die disseminierte intravasale Gerinnung (dissiminated intravascular coagulation, DIC) [105]. Die Häufigkeit des DIC-Syndroms wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben, liegt aber vor Beginn der intensiven Polychemotherapie bei etwa 3-15% [36, 51, 87, 105]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist eine endogene prokoagulatorische Aktivität der leukämischen Blasten [82, 105], die über eine Aktivierung des Gerinnungssystems und den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren zu einer generalisierten Blutungs- und Thromboseneigung führt [18, 52]. Dieser Mechanismus wird durch die Thrombozytopenie weiter verstärkt und kann daher zu schwerwiegenden hämorrhagischen Komplikationen führen [18, 36, 122].

Hyperleukozytose und Leukostase-Syndrom

Zum Zeitpunkt der Diagnose kann die initiale Leukozytenzahl im peripheren Blut enorm hohe Werte zeigen. Eine Hyperleukozytose liegt vor, wenn die Leukozytenzahl 100.000/ μ l übersteigt [22, 100].

Die Hyperleukozytose stellt einen individuellen Risikofaktor für die Gesamtprognose der ALL-Behandlung dar und ging in der ALL-BFM 95 Studie beispielsweise als Stratifikationskriterium in die Einteilung der Risikogruppen ein [38, 54, 83, 117].

Die initiale Hyperleukozytose ist mit frühen Komplikationen assoziiert. Dazu gehören zerebrale Blutungen, das Leukostase Syndrom, Elektrolyt- und Gerinnungsstörungen sowie das Tumorlyse Syndrom [22, 38, 75, 79, 109].

Die Hyperleukozytose ist ein wichtiger Risikofaktor, bedingt aber nicht allein die klinische Manifestation des Leukostase Syndroms; die Diagnose eines Leukostase-Syndroms wurde teilweise auch schon bei niedrigeren Leukozytenwerten gestellt [9, 54].

Pathophysiologisch betrachtet führt die extrem hohe Zahl an leukämischen Blasten im Blut zu einer lokal erhöhten Blutviskosität und einem verminderten Blutfluss, insbesondere in den kleinen Gefäßen. Diese Störung der Mikrozirkulation hat fokale Infarkte und ein generalisierendes Ödem zur Folge. Betroffen davon sind vor allem das Gehirn und/oder die Lunge. Letztlich kommt es zu zerebralen und pulmonalen Infarkten, einem Hirn- und Lungenödem und zu einer ausgeprägten zerebralen Schädigung und respiratorischem Versagen [54, 97].

1.9.2. Therapie assoziierte Komplikationen

Mukositis

Mukositis ist eine sehr häufige Komplikation der Polychemotherapie [39, 45, 54, 76]. Definiert als entzündliche Schleimhautläsionen wird die Mukositis durch die intensive zytostatische Therapie ausgelöst und kann alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes, von der Mundschleimhaut bis zur Schleimhaut des Anus, betreffen [90]. Eine Mukositis, schränkt nicht nur die Fähigkeiten eines Patienten zu essen, zu schlucken und zu sprechen ein, sondern kann auch schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen [118]. Insbesondere bei Patienten in Neutropenie kann eine Mukositis zu oralen Pilzinfektionen und zu teilweise lebensbedrohlichen Fungämien und Septikämien führen [17, 118].

Thromboembolische Ereignisse

Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei ALL-Patienten im Kindesalter liegt bei etwa 3% [7]. Darunter kommen tiefe Venenthrombosen und zerebrale Thromboembolien am häufigsten vor; seltener werden Lungenembolien rechtsatriale sowie arterielle Embolien beobachtet [7, 25, 82, 122].

Die Behandlung der ALL beeinflusst das Gerinnungssystem, hauptsächlich auf zweierlei Arten. Zum einen können die eingesetzten Medikamente über die Beeinflussung einzelner Faktoren der plasmatischen Gerinnungskaskade prokoagulatorisch wirken, zum anderen sind systemische Infektionen in Folge der Immunsuppression sowie zentralvenöse Katheter wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen [7, 25, 82, 122].

Eine gefürchtete Komplikation der Polychemotherapie ist die zerebrale Embolie bzw. die Sinusvenenthrombose. Insbesondere der Einsatz von Kortikosteroiden in Kombination mit Asparaginase scheint für diese Komplikation prädisponierend zu sein [25, 53, 82, 122]. Manche Patienten erholen sich gut von diesen zerebralen Komplikationen, häufig aber entstehen bleibende neurologische Schäden. [54].

Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine weitere schwerwiegende Komplikation im Rahmen der zytostatischen ALL-Therapie. Die Ätiologie der Pankreatitis bei ALL-Patienten wird hauptsächlich als Asparaginase-assoziiert beschrieben. Die Inzidenz wird dabei mit 2% bis 18% unterschiedlich angegeben [42, 56, 64, 67, 85, 111, 127]. Die Pankreatitis kann durchaus einen akut lebensbedrohlichen Verlauf annehmen [60, 111, 127]. Auch die Gesamtprognose der Patienten, die im Laufe der ALL-Therapie eine akute Pankreatitis überstanden haben, scheint ungünstiger zu sein [60, 127].

Weitere Komplikationen

Außerdem sind im Rahmen der Therapie weniger akut bedrohliche Komplikationen zu beobachten. Darunter sind z.B. Alopezie, avaskuläre Knochennekrosen, allergische Reaktionen, Hämatotoxizität mit transfusionspflichtiger Anämie und Thrombozytopenie, periphere Neurotoxizität mit eingeschränkter Sensibilität und Parästhesien, Hepatotoxizität mit Anstieg der Leberenzyme und Cholestaseparameter, Methotrexat-assoziierte Nierentoxizität mit Einschränkung der Nierenfunktion, sowie eine vor allem durch Kortikosteroide bedingte diabetische Stoffwechsellage zu nennen [54, 78, 101, 115].

1.9.3. Infektionen

Verschiedene Faktoren bedingen die deutlich verminderte Immunkompetenz der ALL-Patienten. Die Leukämie selbst sowie die intensive Therapie können die physikalischen Barrieren des Körpers schädigen, das Immunsystem funktionell beeinträchtigen sowie die Haut- und Schleimhautflora verändern [44, 68, 92].

Lücken in der physikalischen Barriere wie Hautdefekte durch venöse Punktionen, zentrale Venenkatheter, Knochenmarksaspirationen oder Schleimhautläsionen sind günstige Eintrittspforten für Bakterien der endogenen Flora und opportunistische Keime und damit Risikofaktoren für lokale und systemische Infektionen [1, 4, 44, 61, 68, 103].

Die verminderte Immunkompetenz kommt hauptsächlich durch die zytostatische Therapie zustande. Kortikosteroide vermindern die Phagozytose- und Diapedesefähigkeiten der

Leukozyten [27, 68, 92] und hemmen dadurch die Leukozyten in ihrer Funktion. Außerdem wirken die meisten während der ALL-Therapie eingesetzten Zytostatika myelosuppressiv und induzieren eine Leukopenie [21, 68]. Entscheidende klinische Bedeutung hat dabei die absolute Zahl an neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut. Ist diese kleiner als 1500/ μl spricht man von einer Neutropenie. Als schwere Neutropenie wird das Vorliegen von weniger als 500/ μl neutrophilen Granulozyten bezeichnet [19, 92-93]. In diesem Zustand steigt das Infektionsrisiko drastisch an [20, 92].

Erregerspektrum

Immunsupprimierte Patienten sind sehr empfänglich für jede Art von Erregern, seien es eigentlich apathogene Keime der endogenen Flora oder opportunistische Erreger [44, 69]. Das Spektrum der gefundenen bakteriellen Erreger ist sehr breit, in Blutkulturen werden vermehrt grampositive Bakterien gefunden. Diese Häufung scheint insbesondere mit der Verwendung zentralvenöser Katheter assoziiert zu sein [55, 69, 74, 103, 120].

In Phasen schwerer Neutropenie ist das Risiko für lebensgefährliche Pilzinfektionen besonders hoch [69]. Etwa 20% der Infektionen in Neutropenie gehen auf invasive Pilzinfektionen mit *Candida* spp. oder *Aspergillus* spp. zurück [11, 26, 55]. Die Mortalität invasiver Pilzinfektionen ist extrem hoch, wird teilweise sogar mit 85% angegeben [2].

Die intensive Chemotherapie macht ALL-Patienten besonders anfällig für sog. opportunistische Keime. Diese Keime lösen bei Gesunden in aller Regel keine Krankheit aus, können aber bei immunsupprimierten Patienten lebensbedrohliche Infektionen verursachen. Zu diesen opportunistischen Infektionen gehören die Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* sowie die Enzephalitis durch *Toxoplasma gondii* [6, 44, 102, 119].

Schwere Infektionen mit Viren wie Herpes simplex Virus (HSV) oder Cytomegalivirus (CMV) kommen insgesamt deutlich seltener vor, können aber insbesondere in Situationen, in denen zelluläre Immunabwehrmechanismen depletiert sind, z. B. nach allogenen Stammzelltransplantationen, lebensbedrohlich verlaufen [44, 69, 74].

Generell gelingt der mikrobiologische Keimnachweis nur in etwa einem Drittel der Fälle, das heißt in der Mehrzahl der Fälle kann kein ursächlicher Erreger der Infektion

identifiziert werden. Kann auch klinisch oder radiologisch kein Fokus gefunden werden, ist Fieber also das einzige Zeichen für eine Infektion, spricht man vom Fieber unklarer Ursache (fever of unknown origin, FUO) [11, 69, 94].

Pneumonie

Etwa 20% aller Infektionen bei Kindern in onkologischer Behandlung sind Pneumonien [103-104, 120]. Häufig wird die Pneumonie klinisch und röntgenologisch diagnostiziert, selten nur lässt sich ein Erreger nachweisen [11, 99, 104, 120]. Nachweislich kommen grampositive und -negative Bakterien, respiratorische Viren, seltener Pilze und Protozoen als Erreger vor [104]. Die Mortalität von Pneumonien, die während der Chemotherapie auftreten, liegt bei 10-15% [11, 104]. Pneumonien sind die häufigste Todesursache unter den tödlich verlaufenden infektiösen Komplikationen [11, 99].

Sepsis

Insbesondere in Neutropenie kommen fieberhafte Infektionen gehäuft vor. Begünstigt durch geschädigte Barriere- und Abwehrfunktionen sowie durch den Einsatz von zentralen Venenverweilkathetern können Erreger relativ leicht in die Blutbahn gelangen [68]. Ein Keimnachweis aus Blutkulturen im Sinne einer Bakteriämie gelingt allerdings nur in 10-20% der Fälle [11, 74, 103].

Die Sepsis ist eine häufige und gefürchtete Komplikation der ALL-Therapie, die mit einem (Multi-) Organversagen rasch tödlich verlaufen kann [4, 11, 103]. Die Mortalität der Sepsis ist hoch und wird mit 12% bis 30% unterschiedlich angegeben [32, 40, 98, 129]. Die Sepsis ist bei Kindern mit einer onkologischen Erkrankung eine häufige Todesursache und macht den größten Anteil an infekt-assoziiierter Mortalität aus [12, 83, 99, 101].

Andere Infektlokalisationen

Weitere infektiöse, potentiell lebensbedrohlich verlaufende Infektionen sind unter anderem Infektionen des ZNS (Meningitis, Enzephalitis), Infektionen der (oberen) Atemwege, Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilgewebsinfektionen, meist viral bedingte Hepatitiden sowie Infektionen des Gastrointestinaltraktes [11, 44, 103].

1.10. Zielsetzung der Arbeit

Die Behandlung der ALL birgt große Risiken und kann mit schwerwiegenden, lebensbedrohlichen und teilweise tödlich verlaufenden Komplikationen verbunden sein.

Bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen galten bislang akute Komplikationen, die eine Behandlung auf Intensivstation (ITS) und eine Intubation und Beatmung erforderlich werden ließen, als prognostisch außerordentlich ungünstig; die Mortalität dieser Komplikationen wird zwischen 75% und 90% beschrieben [23, 121].

Einige Studien haben in den letzten Jahren ein günstigeres Bild aufgezeigt. So liegt der Anteil an Patienten, die erfolgreich extubiert und von ITS zurückverlegt werden können, bei etwa 35% [3, 32, 37, 40]. Bei einzelnen Studien ist der Anteil mit bis zu 93% deutlich größer [33, 47].

Zum weiteren Verlauf onkologischer Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen sind allerdings nur wenige Daten zu finden. Fiser et al. berichten ein 6-Monate-Überleben von 25% bei onkologischen Patienten, die wegen einer schweren Sepsis beatmet und vasopressorisch unterstützt wurden [40]. Nach Pound et al. liegt das 6-Monate-Überleben von onkologischen Patienten mit septischem Schock bei 57% [98]. Hallahan et al. zeigen anhand einer Kaplan-Meier-Kurve eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50% (mediane Nachbeobachtungszeit: 3,5 Jahre) für Kinder mit einer onkologischen Grunderkrankung und einem ITS-Aufenthalt (mit und ohne maschinelle Beatmung) [47].

Noch völlig unbeantwortet ist die Frage nach der langfristigen Heilungschance der Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen. Lässt sich bei diesen Patienten nach überstandener Intensivtherapie die onkologische Grunderkrankung noch erfolgreich behandeln?

In dieser Dissertation sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie häufig sind beatmungspflichtige Komplikationen während intensiver Polychemotherapie?
2. Welche Arten von Komplikationen treten auf?

3. Wann treten diese Komplikationen auf? Gibt es einen zeitlichen Zusammenhang mit Therapiephasen oder mit anderen Situationen, z.B. Neutropenie?
4. Wie hoch ist der Anteil der Patienten, bei denen eine Rückverlegung auf eine Normalstation möglich ist?
5. Gibt es Unterschiede in der Prognose der Grunderkrankung zwischen Patienten, die eine beatmungspflichtige Komplikation überstanden haben, und anderen Patienten mit gleicher onkologischer Erkrankung?
6. Gibt es Kriterien, anhand derer sich die Prognose eines onkologischen Patienten in intensivstationärer Behandlung abschätzen lässt? Lassen sich einzelne Faktoren oder Konstellationen bestimmen, die prognostisch günstigen oder ungünstigen Einfluss auf den Verlauf der Behandlung auf ITS und der weiteren onkologischen Therapie haben? Klinische Bedeutung hat insbesondere die Frage nach Konstellationen, bei denen von einer infausten Situation ausgegangen werden muss und eine Einschränkung der weiteren Therapie erwogen werden sollte.

Ziel dieser Arbeit ist es, beatmungspflichtige Komplikationen im Rahmen der ALL-Therapie zu charakterisieren, die kurz- und langfristige Prognose dieser ALL-Patienten aufzuzeigen sowie prognostisch relevante Faktoren zu identifizieren.

2. Patienten und Methoden

2.1. Definition beatmungspflichtige Komplikation

Als beatmungspflichtige Komplikation wurden in dieser Arbeit folgende Kriterien zugrunde gelegt: Eine beatmungspflichtige Komplikation ist jede Situation, die zum Zeitpunkt der Diagnose oder im Verlauf der Behandlung einer ALL eine Intubation (d.h. endotrachealer Zugang) und maschinelle Beatmung erfordert, die aber nicht im Rahmen einer Narkose für operative Eingriffe mit Extubation am selben Tag erfolgt.

2.2. Auswahlkriterien

In dieser Arbeit wurden beatmungspflichtige Komplikationen untersucht, die im Rahmen der ALL-BFM 95 Studie auftraten. In diese Therapiestudie wurden zwischen dem 1. April 1995 und dem 30. Juni 2000 insgesamt 2169 Patienten mit dem Höchstalter von 17 Jahren aufgenommen. Es beteiligten sich 82 Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz an dieser Studie [83].

Um Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen zu identifizieren wurden im Archiv der ALL-BFM Studienzentrale die Unterlagen aller Studienpatienten der ALL-BFM 95 Studie systematisch nach Arztbriefen durchsucht. Da der Versand von Arztbriefen an die Studienzentrale von Seiten der behandelnden Studienkliniken freiwillig ist, lagen der Studienzentrale Arztbriefe von lediglich 1182 Studienpatienten vor.

Letztlich konnten für diese Arbeit 51 Patienten eingeschlossen werden, die in insgesamt 25 verschiedenen Kliniken behandelt wurden.

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese Arbeit festgesetzt:

1. Studienpatient der ALL-BFM 95 Therapiestudie
2. Arztbrief im Archiv der ALL-BFM Studienzentrale verfügbar
3. beatmungspflichtige Komplikation während der Primärtherapie der ALL

Die Auswahl wurde durch folgende Ausschlusskriterien eingeschränkt:

1. maschinelle Beatmung im Rahmen einer Narkose für einen chirurgischen Eingriff mit Extubation am selben Tag
2. nicht-invasive Beatmungstechnik

Abbildung 2 zeigt das Flussschema der Patientenauswahl.

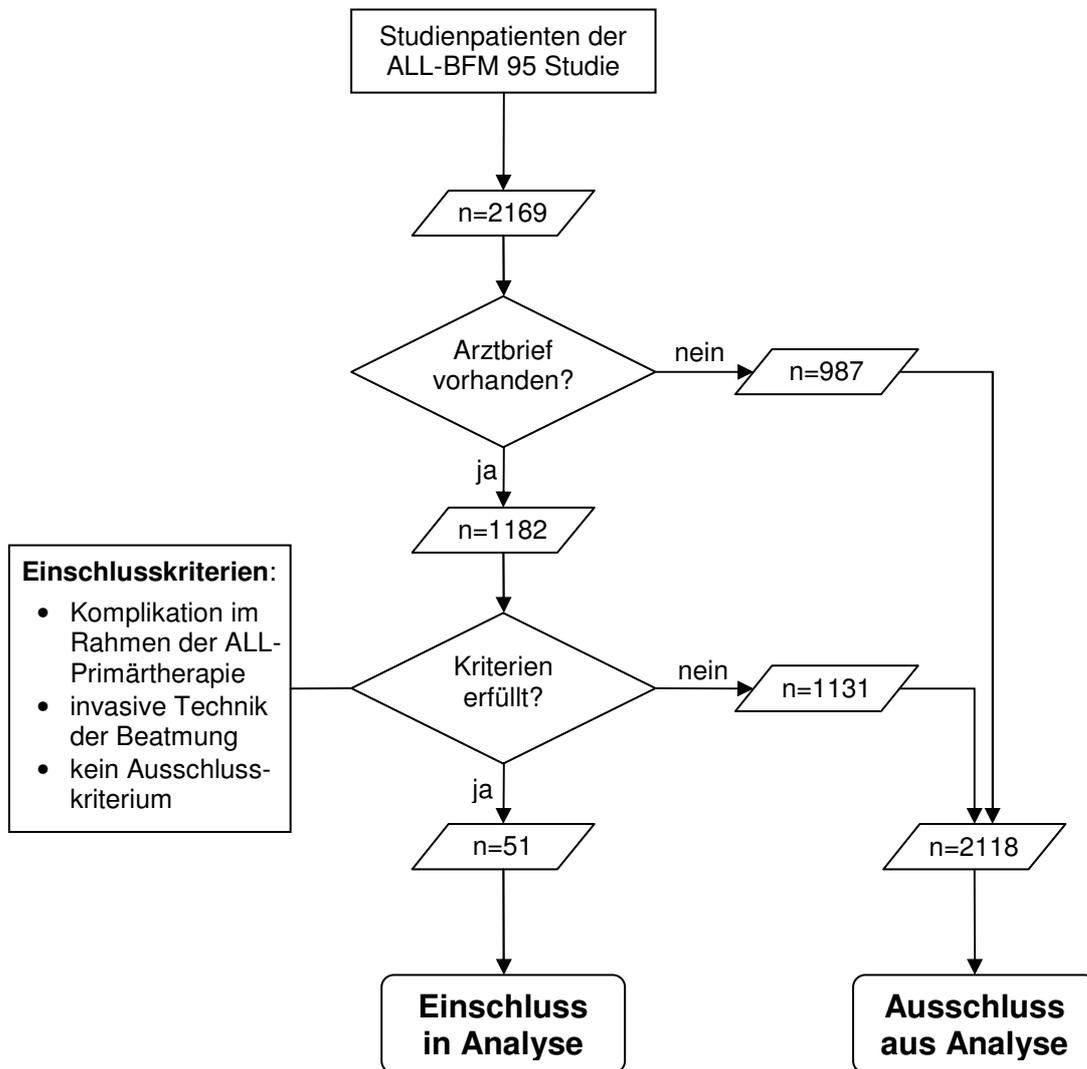


Abbildung 2: Flussschema der Patientenauswahl: Auswahl der Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen innerhalb der ALL-BFM 95 Therapiestudie

Abkürzungen in der Abbildung: ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie, BFM: Berlin Frankfurt Münster, n: number, Anzahl.

2.3. Datenerhebung

Die Datenerhebung für diese Arbeit erfolgte in zwei Teilen. Der erste Teil erfolgte an der ALL-BFM Studienzentrale, die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel angesiedelt ist, der zweite Teil umfasste eine detaillierte Erhebung anhand der Patientenakten an den behandelnden Kliniken.

2.3.1. Erhebung am Zentralarchiv der Studienzentrale

Die ALL-BFM Studienzentrale in Kiel übernimmt die zentrale Koordination der ALL-BFM Studien und erfasst alle Kinder mit einer ALL, die in den Studienkliniken der ALL-BFM Studien behandelt werden. In der Studienzentrale werden sämtliche relevanten Patientendaten gesammelt.

Im Archiv der Studienzentrale konnten die Akten sämtlicher Studienpatienten der ALL-BFM 95 Studie eingesehen, nach Arztbriefen durchsucht und auf beatmungspflichtige Komplikationen hin durchgesehen werden. Daraus konnte eine eigene Datenbank erstellt werden, die bereits wichtige Daten zum initialen klinischen Bild, zur Therapiedurchführung und zum weiteren Verlauf enthielt.

Aus den Arztbriefen sowie durch die von der Studienzentrale zur Verfügung gestellte Datenbank konnten unter anderem folgende Parameter erhoben werden: Behandelnde Klinik, Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnosedatum, FAB-Typ und immunologischer Subtyp der ALL, initiale Leukozytenzahl, Prednison-Response, Risikogruppe bzw. Therapiezeitpunkt, Auftreten einer beatmungspflichtigen Komplikation, Art der Komplikation, Intubations- und Extubationsdatum, Auftreten eines Rezidivs mit Diagnosedatum sowie Todesdatum und -ursache.

2.3.2. Erhebung an den behandelnden Kliniken

50 eingeschlossene Patienten wurden deutschlandweit in 24 verschiedenen Kliniken, ein weiterer Patient wurde in Zürich behandelt. Tabelle 4 zeigt die genaue Verteilung.

Tabelle 4: Behandelnde Kliniken und Verteilung der in die Analyse eingeschlossenen Patienten

Stadt	Studienklinik	Anzahl Patienten
Aachen	Kinderklinik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen	3
Augsburg	Kinderklinik des Krankenhauszweckverbandes Augsburg	2
Berlin	Kinderklinik der Charité	3
Berlin	Klinikum Berlin-Buch, II. Kinderklinik	2
Chemnitz	Klinikum Chemnitz GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	2
Coburg	Landeskrankenhaus, Kinderklinik	1
Erfurt	Klinikum Erfurt GmbH, Klinik für Kinderheilkunde	1
Erlangen	Klinik für Kinder und Jugendliche der Uni Erlangen-Nürnberg	2
Freiburg	Universitäts-Kinderklinik	4
Gießen	Klinikum der Justus-Liebig-Universität, Zentrum für Kinderheilkunde	3
Göttingen	Universitäts-Kinderklinik	1
Homburg	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin	1
Jena	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität	2
Karlsruhe	Städtisches Klinikum Karlsruhe, Kinderklinik	2
Kassel	Städtische Kinderklinik	1
Marburg	Klinikum der Philipps-Universität, Zentrum für Kinderheilkunde	1
München	Städt. Krankenhaus München-Schwabing, Kinderklinik der Technischen Universität München	1
München	Dr. v. Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität	3
Münster	Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik für Kinderheilkunde	4
Rostock	Universitäts- Kinderklinik	1
St. Augustin	Johanniter Kinderklinik	1
Trier	Krankenanstalt Trier, Mutterhaus der Borromäerinnen, Pädiatrische Abteilung	1
Tübingen	Universitäts-Kinderklinik, Abt. Kinderheilkunde I	4
Würzburg	Universitäts-Kinderklinik	4
Zürich	Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderklinik	1

Da sämtliche detaillierten Patientenunterlagen in den Archiven der behandelnden Kliniken stets verfügbar sein müssen und aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht an Dritte entliehen werden können, wurden die Archive der 24 behandelnden Kliniken auf deutschem Bundesgebiet besucht.

Vor Ort in den Kliniken wurden die betreffenden Patientenakten durchgesehen und nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. Um den Hintergrund der jeweiligen Komplikation, die therapeutische Strategie und den klinischen Verlauf zu analysieren wurden dabei klinische und laborchemische Parameter erhoben, radiologische und mikrobiologische Befunde notiert sowie Angaben zu therapeutischen Maßnahmen vermerkt.

Unter anderem wurden Daten zu folgenden Parametern erhoben: Einzelne Diagnosen des klinischen Gesamtbildes der Komplikation, genaue zeitliche Angaben zur Intubation, zur Beatmungsdauer und zur Extubation, klinische Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Beatmungsparameter, laborchemische Parameter wie Blutbild, Säure-Basen-Status, C-reaktives Protein (CRP), Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte und Gerinnungsparameter sowie therapeutische Maßnahmen wie die Gabe von Blutprodukten, Drainagen, Operationen, Nierenersatzverfahren, der Einsatz von Vasopressoren und Reanimationsmaßnahmen.

2.4. Risikoscores

Um den Schweregrad der akuten Erkrankung einzuschätzen wurden anhand der klinischen und laborchemischen Parameter verschiedene Risikoscores bestimmt, die in der pädiatrischen Intensivmedizin gebräuchlich sind. Dazu gehören der Paediatric Risk of Mortality (PRISM) Score und der Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) Score. Es wurde die jeweils aktuelle Version verwendet [70, 95].

Die Scores wurden jeweils für den ersten Tag der Beatmung bestimmt. Zudem wurde der höchste Score bestimmt, der im Verlauf der Beatmung erreicht wurde.

2.4.1. PRISM III Score

Der PRISM III Score [95] ist ein umfassender Risikoscore, der die Funktion der Organsysteme mit Punktzahlen bewertet. Eine höhere Summenpunktzahl geht dabei mit einem schlechteren Zustand des Patienten einher.

Bewertet werden unter anderem: das kardiovaskuläre System, der neurologische Zustand, der Säure-Basen-Status, laborchemische und hämatologische Parameter. Im Einzelnen sind dies: Systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Pupillenreaktion, Glasgow Coma Scale (GCS), pH-Wert, Sauerstoff-Partialdruck (PO₂), Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (PCO₂), Glukose, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Partielle Thromboplastin Zeit (PTT) und Prothrombinzeit.

Anhang I zeigt den Original-Erfassungsbogen des PRISM III Scores.

2.4.2. PELOD Score

Der PELOD Score ist ein Risikoscore, der bei pädiatrischen Patienten den Schweregrad eines Multiorganversagens einschätzen soll [72-73]. Ähnlich dem PRISM III Score bewertet der PELOD Score anhand bestimmter Parameter die Funktion verschiedener Organsysteme. Die Summenpunktzahl soll den Zustand des Patienten widerspiegeln, wobei eine höhere Summe hinsichtlich eines Multiorganversagens mit einem höheren Schweregrad assoziiert ist.

In die Bewertung eingehende Organsysteme (und Parameter) sind: das ZNS (GCS, Pupillenreaktion), das kardiovaskuläre System (Herzfrequenz, systolischer Blutdruck), die Nierenfunktion (Kreatinin), das respiratorische System (Sauerstoff-Partialdruck, inspiratorische Sauerstoff-Fraktion, Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, maschinelle Beatmung), die Leberfunktion (Aspartat-Aminotransferase (AST), Prothrombin Zeit) und das hämatologische System (Leukozyten- und Thrombozytenzahl).

Anhang II zeigt den PELOD Score Bewertungsbogen mit Erläuterungen.

2.5. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden alle erhobenen Daten mit dem Statistikprogramm „SPSS 18.0“ (Statistical Package for Social Sciences, Version 18.0, SPSS-Inc., Chicago, Illinois) erfasst und verarbeitet.

Als Stichtag wurde der 30. Juni 2007 gewählt; zum Zeitpunkt der Datenerhebung an der ALL-BFM Studienzentrale entsprach dies dem jüngsten follow-up-Datum der Studienzentrale.

Bei einem Vergleich zwischen unverbundenen Patientengruppen wurde stets ein p-Wert angegeben, der aus verschiedenen statistischen Testverfahren resultiert: Ist die Zielvariable binär, wurde der exakte Test nach Fisher [41] angewandt, ist die Zielvariable nominal verteilt wurde ein Chi²-Test nach Pearson [89] durchgeführt und im Falle einer ordinal verteilten Zielvariable wurde der p-Wert anhand des Kendall Tau-Tests [62] ermittelt.

Der Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren und dem ITS-Überleben wurde anhand einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse überprüft [80]. Mithilfe dieser Methode lässt sich der Einfluss von verschiedenen Faktoren auf eine binäre Zielvariable (ITS-Überleben) untersuchen.

Die langfristige Prognose wurde nach der Kaplan-Meier Methode berechnet [59]. Dabei handelt es sich um eine gängige Methode zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit, die auch zensierte Daten miteinbezieht. Die Abszisse ist die Überlebenszeit in Tagen nach Diagnosedatum und die Ordinate die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit, d.h. derjenige Anteil an Patienten, der zu einem bestimmten Zeitpunkt noch am Leben ist. Verstirbt ein Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt sinkt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit. Zensierte Patienten, d.h. Patienten, die zum Zeitpunkt ihres letzten follow-up gelebt haben, werden nur bis zu diesem Zeitpunkt berücksichtigt. Bei der Kaplan-Meier Methode werden also alle Informationen der Patienten berücksichtigt.

Der Log-Rank-Test ist die Standardmethode in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche [77, 91]. Mit diesem nichtparametrischen Test lässt sich statistisch

überprüfen, ob die Überlebenswahrscheinlichkeit in zwei oder mehreren Gruppen verschieden ist.

Der Zusammenhang zwischen verschiedenen Prognosefaktoren und der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit wurde anhand einer multivariaten Cox-Regression überprüft [29]. Mit diesem Verfahren lässt sich der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf zensierte Überlebenszeiten untersuchen.

Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

Insgesamt konnten 51 Patienten in diese Arbeit eingeschlossen und deren Daten ausgewertet werden. Davon waren 26 Patienten (51%) männlichen und 25 Patienten (49%) weiblichen Geschlechtes. Das Alter lag im Median bei 5,4 Jahren (44 Tage bis 16,3 Jahre).

Bei 32 Patienten (63%) wurde eine B-Linien ALL, bei 18 Patienten (35%) eine T-Linien ALL diagnostiziert, bei einem Patienten (2%) fehlte die Angabe.

Bei einem Patienten (3,4%) wurde die TEL-AML1-Fusion, resultierend aus der chromosomalen Translokation t(12;21) gefunden. Ein anderer Patient (2,8%) war positiv für das BCR/ABL-Fusionsprotein, das molekulargenetische Äquivalent für die Translokation t(9;22). Bei drei Patienten (11,5%) wurde in der zytogenetischen Untersuchung die Translokation t(4;11), entsprechend einem MLL/AF4 Fusionsprotein, festgestellt.

Die initiale Leukozytenzahl hatte bei 16 Patienten (31%) einen Wert von weniger als 10.000/ μ l, bei 17 Patienten (33%) einen Wert zwischen 10.000/ μ l und 100.000/ μ l und bei 18 Patienten (35%) einen Wert von mehr als 100.000/ μ l. 18 Patienten zeigten also initial eine teilweise sehr ausgeprägte (Maximalwert: 709.000/ μ l) Hyperleukozytose.

Ein initialer ZNS-Befall wurde bei 8 Patienten (16%) diagnostiziert, bei 36 Patienten (70%) konnte ein ZNS-Befall ausgeschlossen werden, bei 6 Patienten (12%) lag ein fraglicher Befund vor, bei einem Patienten (2%) fehlte die Angabe.

Nach einwöchiger Monotherapie mit Prednisolon und einmaligem intrathekalen MTX wird der Prednison-Response bestimmt. Am Tag 8 der Therapie zeigten 34 Patienten (72,3%) Leukozytenwerte von weniger als 1.000/ μ l im peripheren Blut, die demzufolge der Kategorie PGR zugeordnet werden konnten. 13 Patienten (27,7%) wurden als PPR klassifiziert.

Nach den Studienkriterien [83] wurden 6 Patienten (12%) der Standard Risikogruppe, 28 Patienten (55%) der Mittleren Risikogruppe und 17 Patienten (33%) der Hochrisikogruppe zugeordnet.

Tabelle 5 zeigt die bereits genannten Kenngrößen im Vergleich zwischen der Gruppe der eingeschlossenen Patienten und der gesamten ALL-BFM 95 Studiengruppe ohne diese Patienten.

Tabelle 5: Patientencharakteristik, Vergleich der eingeschlossenen Komplikationspatienten mit der ALL-BFM 95 Studiengruppe ohne die Komplikationspatienten [83]

Variable	Komplikationspatienten		Studiengruppe ohne Komplikationspatienten		p-Wert
	n	%	n	%	
Gesamtzahl	51	100	2118	100	
Geschlecht					
Männlich	26	51,0	1200	56,7	0,475
Weiblich	25	49,0	918	43,3	
Alter					
<1 Jahr	4	7,8	30	1,4	0,003
≥1 - <6 Jahre	24	47,1	1231	58,1	
≥6 - <10 Jahre	9	17,6	438	20,7	
≥10 - <15 Jahre	10	19,6	330	15,6	
≥15 Jahre	4	7,8	89	4,2	
Immunphänotyp					
B-Linien ALL	32	62,7	1766	83,4	<0,001
T-Linien ALL	18	35,3	259	12,2	
andere	1	2,0	2	0,1	
Zytogenetik					
TEL/AML1 (positiv/negativ)	1/28	3,4/96,6	249/888	21,9/78,1	0,011
BCR/ABL (positiv/negativ)	1/35	2,8/97,2	41/1883	2,1/97,9	0,179
MLL/AF4 (positiv/negativ)	3/23	11,5/88,5	22/1131	1,9/98,1	0,016
Initiale Leukozytenzahl					
<10.000	16	31,4	1055	49,8	<0,001
≥10.000 - <50.000	10	19,6	691	31,7	
≥50.000 - <200.000	11	21,5	280	13,3	
≥200.000	14	27,5	112	5,3	

Variable	n	%	n	%	p-Wert
Initialer ZNS-Befall					
Positiv	8	15,7	56	2,6	<0,001
Negativ	36	70,6	1681	79,3	
Fraglich	6	11,8	254	12,0	
Keine Angabe	1	2,0	127	6,0	
Prednison-Response					
PGR	34	72,3	1929	91,9	<0,001
PPR	13	27,7	171	8,1	
Risikogruppe					
Standard Risiko	6	11,8	752	35,5	<0,001
Mittleres Risiko	28	54,9	1129	53,3	
Hochrisiko	17	33,3	237	11,2	

Abkürzungen in der Tabelle: ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie, ZNS: zentrales Nervensystem, PGR: Prednison good-response, PPR: Prednison poor-response.

Unter den Komplikationspatienten waren im Vergleich zu den anderen Studienpatienten häufiger Patienten mit einem Alter von wenigen Monaten oder mehr als 10 Jahren, mit einer T-ALL, mit typischen Translokationen, mit sehr hohen initialen Leukozytenzahlen, mit einer initialen ZNS-Beteiligung, mit einem PPR sowie Patienten der Hochrisikogruppe. Patienten mit mindestens einem von diesen Merkmalen haben ein erhöhtes Komplikationsrisiko.

3.2. Häufigkeit beatmungspflichtiger Komplikationen

Die Häufigkeit beatmungspflichtiger Komplikationen im Rahmen der Primärtherapie der ALL errechnet sich aus dem Anteil der Komplikationspatienten an der Patientengruppe, bei der in der ALL-BFM Studienzentrale ein Arztbrief vorgelegen hat. Damit ergab sich eine Häufigkeit von 4,3 % (51 aus 1182 Patienten).

3.3. Art der Komplikationen

Die Gründe für die Verlegung auf eine ITS und die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung waren sehr variabel. Die beatmungspflichtigen Komplikationen der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten ließen sich in 4 Klassen einteilen: Infektiöse

Komplikationen, Leukämie assoziierte Komplikationen, Therapie assoziierte Komplikationen und andere Komplikationen.

Bei weitem am häufigsten (30 aus 51 bzw. 58,9% der Patienten) lagen den beatmungspflichtigen Komplikationen schwere bzw. schwer beherrschbare Infektionen mit septischem Krankheitsbild und/oder respiratorischer Insuffizienz zugrunde.

Ausgangspunkt einer schweren Infektion war häufig eine Pneumonie: 15 von 51 bzw. 29,4% der Patienten wurden aufgrund einer Pneumonie beatmungspflichtig. Ebenso häufig war die Sepsis, die mit oder ohne den Nachweis einer Bakteriämie einherging: Bei 13 der 51 Patienten (25,5%) hat initial ein septisches Krankheitsbild ohne eindeutigen Infektfokus vorgelegen, ein Keimnachweis gelang nicht in allen Fällen. Seltene infektiöse Komplikationen waren die Meningoenzephalitis und die Varizellenhepatitis; diese Komplikationen waren bei jeweils einem von 51 Patienten (2,0%) ursächlich für die maschinelle Beatmung.

Leukämie assoziierte Ursachen der Beatmungsnotwendigkeit waren frühe neurologische Komplikationen, das Tumorlyse-Syndrom und pulmonale Komplikationen. Intrakranielle Blutungen und zerebrale Krampfanfälle führten in 4 Fällen (7,8% der 51 Patienten) zur Beatmungspflicht. Ein Patient (2,0% der 51 Patienten) zeigte initial eine massive Hyperleukozytose (540.000 Leukozyten/ μ l) und entwickelte auf die ersten Kortikosteroid-Gaben ein Multiorganversagen. Ein anderer Patient (2,0% der 51 Patienten) wurde bereits am Tag der Diagnose aufgrund eines massiven Pleuraergusses beatmungspflichtig.

Als Toxizität der eingesetzten Pharmaka wurden folgende Komplikationen beobachtet: Insgesamt 8 der 51 Patienten (15,7%) entwickelten im Rahmen der Therapie schwere neurologische Komplikationen wie intrakranielle Blutungen, zerebrale Krampfanfälle oder potenziell Asparaginase-assoziierte Sinusvenenthrombosen. Bei zwei Patienten (3,9%) traten pulmonale Komplikationen auf: eine schwere Mukositis der oberen Luftwege in einem Fall, in einem anderen Fall eine alveoläre Lungenblutung. Zwei Patienten (3,9%) wurden im Rahmen einer Pankreatitis, die mit der Gabe von Asparaginase assoziiert zu sein schien, beatmungspflichtig. Ein Patient (2,0% der 51 Patienten) entwickelte einen paralytischen Ileus mit profusen Darmblutungen.

Andere Ursachen einer beatmungspflichtigen Komplikation waren in dieser Arbeit zwei Fälle einer Thiamin- (Vitamin B₁-) Mangel bedingten Laktatazidose.

Tabelle 6 listet die verschiedenen Komplikationsklassen und deren Vertreter mit den jeweiligen Häufigkeiten auf.

Tabelle 6: Art und Häufigkeit der beatmungspflichtigen Komplikationen innerhalb der ALL-BFM 95 Therapiestudie

Komplikation	Häufigkeit	
	n	%
Gesamtzahl	51	100
Infektionen	30	58,9
Pneumonie	15	29,4
Sepsis	13	25,5
Meningitis/Enzephalitis	1	2,0
Varizellenhepatitis	1	2,0
Leukämie assoziierte Komplikationen	6	11,8
Neurologische Komplikationen	4	7,8
Tumorlyse Syndrom	1	2,0
Pulmonale Komplikation (Pleuraerguss)	1	2,0
Therapie assoziierte Toxizität	13	25,5
Neurologische Komplikationen	8	15,7
Atemwegskomplikationen	2	3,9
Pankreatitis	2	3,9
Gastrointestinale Komplikation	1	2,0
Andere Ursachen	2	3,9
Thiaminmangel, Laktatazidose	2	3,9

3.4. Zeitpunkt der Komplikationen

Der Zeitpunkt der beatmungspflichtigen Komplikation war bei den Patienten sehr unterschiedlich. Im Median wurde 64,5 Tage nach Diagnose der ALL die Intubation und maschinelle Beatmung erforderlich. Drei Patienten wurden noch am Diagnosetag beatmungspflichtig, ein Patient erst 473 Tage nach Diagnose.

Betrachtet man den Intubationszeitpunkt im Kontext der verschiedenen Therapieabschnitte, so zeigt sich folgende Verteilung: 18 der 51 Patienten (35,3%) entwickelten eine beatmungspflichtige Komplikation während der Induktionstherapie, d.h. im Zeitraum zwischen dem Diagnosedatum und dem Protokoll-Tag 36. Danach, d.h. nach Beginn des zweiten Therapieelements wurden 33 der 51 Patienten (64,7%) beatmungspflichtig.

3.5. Prognose bezüglich ITS-Überleben

Die Prognose der beatmungspflichtigen Komplikationen entspricht dem Anteil der Patienten, die erfolgreich von der maschinellen Beatmung entwöhnt, extubiert und auf onkologische Normalstation zurückverlegt werden konnten. Das war bei 23 der 51 Patienten möglich, was ein ITS-Überleben von 45,1% bedeutet. 28 Patienten (54,9%) verstarben auf ITS an den Folgen der Komplikation.

3.6. Langzeitprognose

Die mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelte Heilungschance hinsichtlich der Grunderkrankung, das heißt die langfristige Überlebenschance dieser Komplikationspatienten, lag bei 29,5%.

28 der 51 Patienten verstarben noch auf ITS, 2 Patienten starben im weiteren Verlauf der Therapie an den Folgen der ALL, bei 5 Patienten konnte ein ALL-Rezidiv, bei einem weiteren Patienten ein Sekundärmalignom nicht erfolgreich behandelt werden.

Letztlich wurden 15 Patienten regelmäßig nachuntersucht. Alle befanden sich zum jeweiligen Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung in CR.

Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs. Ausgangspunkt ist das Diagnosedatum, als Ereignis wurde das Versterben eines Patienten festgelegt, zensierte Fälle sind Patienten in CR zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung.

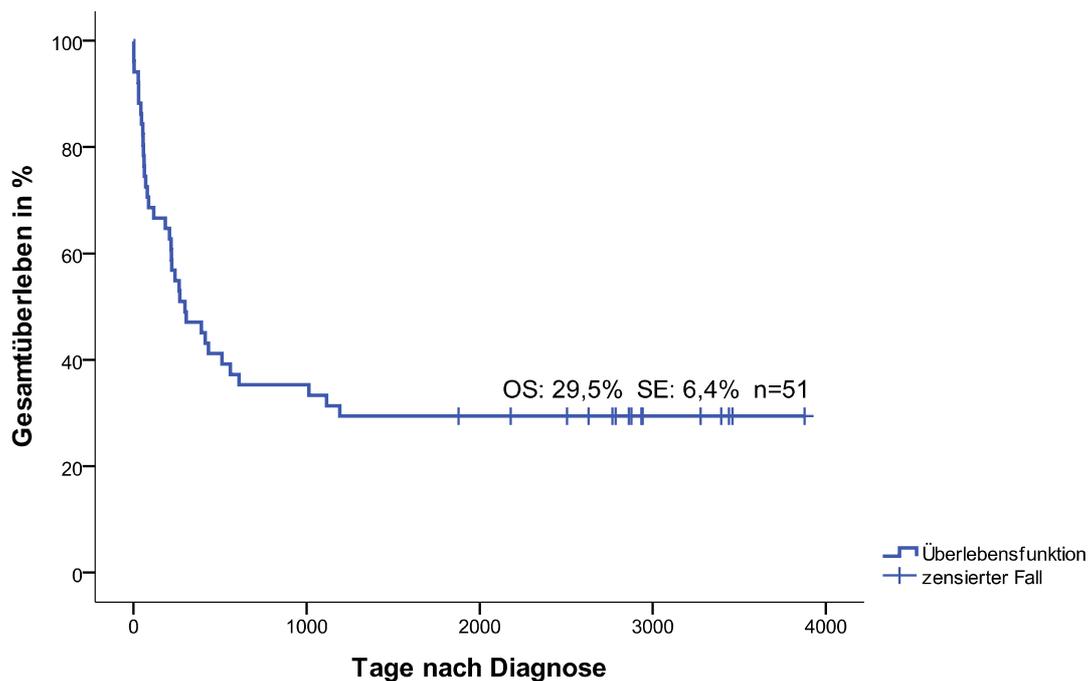


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller Komplikationspatienten der ALL-BFM 95 Studie

Abkürzungen in der Abbildung: OS: overall survival, Gesamtüberleben; SE: standard error, Standardfehler; n: number, Anzahl der Patienten.

Betrachtet man die Gruppe von Komplikationspatienten, die erfolgreich extubiert und zur weiteren Therapie der Grunderkrankung auf die onkologische Normalstation zurückverlegt werden konnten, zeigt sich, dass 15 der 23 Patienten nach überstandener Komplikation geheilt werden konnten. Die Heilungschance bezüglich der Grunderkrankung lag demnach bei 65,2%.

Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten, deren beatmungspflichtige Komplikation erfolgreich behandelt werden konnte. Ausgangspunkt ist das Diagnosedatum, als Ereignis wurde das Versterben eines Patienten festgelegt, zensierte Fälle sind Patienten in CR zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung.

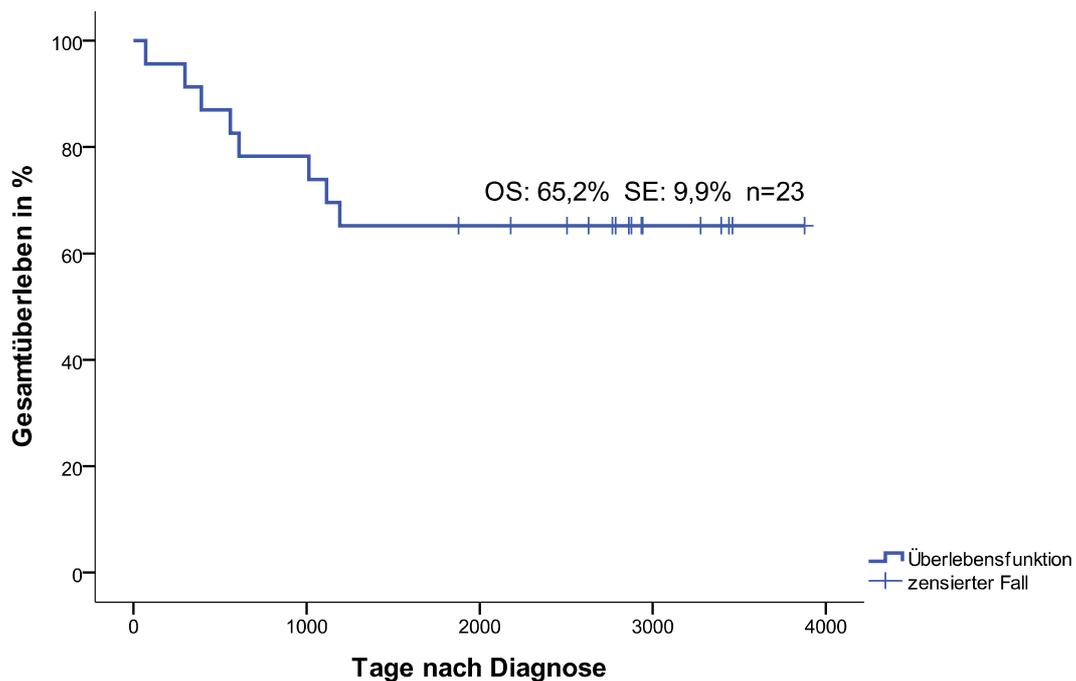


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten nach überstandener Komplikation

Abkürzungen in der Abbildung: OS: overall survival, Gesamtüberleben; SE: standard error, Standardfehler; n: number, Anzahl der Patienten.

3.7. Einflussgrößen auf das ITS-Überleben

Verschiedene Faktoren, die einen Einfluss auf die Behandlung auf ITS haben könnten, wurden auf einen Zusammenhang mit dem ITS-Überleben hin geprüft. Die statistischen Methoden dabei waren die Vier-Felder-Tafel und der exakte Test nach Fisher sowie die Sechs-Felder-Tafel und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. der Tau-Test nach Kendall. Als Signifikanz-Niveau wurde ein p-Wert von $<0,05$ festgelegt.

Folgende Parameter haben einen signifikanten Einfluss auf das ITS-Überleben und konnten daher als Prognosefaktoren identifiziert werden: eine Infektion als Ursache der beatmungspflichtigen Komplikation, ein CRP-Wert von mindestens 100 mg/l am ersten Beatmungstag, der Einsatz vasopressorisch wirkender Medikamente (Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin) und ein hoher maximaler Wert sowohl des PELOD (≥ 25 Punkte) als auch des PRISM III (≥ 30 Punkte) Scores im Verlauf der beatmungspflichtigen Behandlung.

Folgende Kriterien zeigen eine Tendenz, es ergab sich aber kein statistisch signifikanter Zusammenhang: Der immunologische Subtyp der ALL, die Risikogruppe, die Dauer der Beatmung, die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation und der Wert des PELOD Scores am ersten Beatmungstag.

Für folgende Parameter konnte kein Zusammenhang mit dem ITS-Überleben gezeigt werden: Das Patientenalter, das Geschlecht der Patienten, ein initialer ZNS-Befall durch die ALL, der Zeitpunkt der beatmungspflichtigen Komplikation, die Leukozytenwerte (sowohl Leukopenie als auch Hyperleukozytose) am ersten Tag der Beatmung, der Einsatz von Nierenersatzverfahren und der Wert des PRISM III Scores am ersten Tag der Beatmung.

Tabelle 7 zeigt die Zusammenschau der prognostischen Faktoren, die in diesem Abschnitt beschrieben wurden.

Tabelle 7: Zusammenschau prognostischer Faktoren für das ITS-Überleben bei Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen innerhalb der ALL-BFM 95 Therapiestudie

Prognosefaktor	ITS-Überleben		
	Anzahl Überlebende	Anzahl Verstorbene	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	12	14	1,000*
Weiblich	11	14	
Alter			
< 2 Jahre	7	5	0,566**
2 - 9 Jahre	10	15	
≥ 10 Jahre	6	8	
ALL-Subtyp			
B-Linien ALL	17	16	0,251*
T-Linien ALL	6	12	
Initialer ZNS-Befall			
Kein ZNS-Befall	17	19	0,710*
ZNS-Befall	3	5	
Risikogruppe			
Standard Risiko	5	1	0,145**
Mittleres Risiko	12	16	
Hochrisiko	6	11	
Art der Komplikation			
Nicht-Infektion	14	7	0,012*
Infektion	9	21	
Zeitpunkt der Komplikation			
Vor Beginn der Phase II bzw. des 1. HR-Blocks	8	10	1,000*
Nach Beginn der Phase II bzw. des 1. HR-Blocks	15	18	
Beatmungsdauer			
< 6 Tage	8	16	0,098*
≥ 6 Tage	15	11	
Kardiopulmonale Reanimation			
Nein	21	19	0,190*
Ja	1	5	

Abkürzungen in der Tabelle: ITS: Intensivstation, ALL: Akute lymphoblastische Leukämie, ZNS: zentrales Nervensystem, HR: Hochrisiko.

Fortsetzung umseitig

Fortsetzung Tabelle 7

Prognosefaktor	Anzahl Überlebende	Anzahl Verstorbene	p-Wert
Einsatz vasopressorischer Medikamente			
Kein	8	2	0,047**
Ein Vasopressor	5	5	0,020***
Mehrere Vasopressoren	9	17	
Einsatz vasopressorischer Medikamente			
Nein	8	2	0,022*
Ja	14	22	
Hämodialyse			
Nein	19	18	0,464*
Ja	3	6	
Leukopenie (≤ 1.000 Leukozyten/μl)			
Nein	13	13	1,000*
Ja	8	11	
Hyperleukozytose (> 100.000 Leukozyten/μl)			
Nein	20	22	1,000*
Ja	1	2	
CRP-Wert			
< 100 mg/l	17	13	0,045*
≥ 100 mg/l	1	7	
PELOD Score			
< 25 Punkte	15	12	0,086*
≥ 25 Punkte	6	12	
PELOD Score im Verlauf			
< 25 Punkte	16	8	0,010*
≥ 25 Punkte	6	16	
PRISM III Score			
< 15 Punkte	12	9	0,375*
≥ 15 Punkte	10	15	
PRISM III Score im Verlauf			
< 30 Punkte	20	8	<0,001*
≥ 30 Punkte	2	16	

* exakter Test nach Fisher, ** Chi-Quadrat nach Pearson, *** Tau-Test nach Kendall

Abkürzungen in der Tabelle: CRP: C-reaktives Protein, PELOD Score: Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score, PRISM III Score: Paediatric Risk of Mortality III Score.

3.8. Multivariate Analyse bezüglich ITS-Überleben

Die multivariate Analyse ergab vier statistisch signifikante und unabhängige prognostische Parameter: Eine T-ALL, eine Infektion als Ursache der beatmungspflichtigen Komplikation, ein hoher Wert des PRISM III Scores (≥ 30 Punkte) im Verlauf der beatmungspflichtigen Behandlung sowie eine kurze Beatmungsdauer (< 6 Tage). Patienten, die länger als 6 Tage beatmet wurden, hatten also eine gute Chance, sich von der Beatmung und dem Intensivstationsaufenthalt zu erholen.

3.9. Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben

Verschiedene Faktoren können einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben und sich günstig oder ungünstig auf die langfristige Prognose auswirken. Ähnlich dem Abschnitt 3.7. wurden verschiedene Parameter auf einen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben hin geprüft. Die statistischen Methoden dabei waren die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode und der Logrank-Test. Als Signifikanz-Niveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

Einige Parameter konnten als prognostisch ungünstige Faktoren für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben ergab sich für: den immunologischen Subtyp einer T-ALL, einen initialer ZNS-Befall, die Risikogruppe, eine Hyperleukozytose am ersten Beatmungstag, die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation, den Einsatz vasopressorisch wirkender Medikamente (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin), einen CRP-Wert von mindestens 100 mg/l am ersten Tag der Beatmung und einen Wert des PELOD bzw. des PRISM III Scores von mindestens 25 bzw. 30 Punkten im Verlauf der beatmungspflichtigen Behandlung.

Folgende Kriterien zeigen eine Tendenz an, es ergab sich aber kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben: Die Dauer der Beatmung, eine Infektion als Ursache der beatmungspflichtigen Komplikation, und die Werte des PELOD bzw. des PRISM III Scores am ersten Beatmungstag.

Für folgende Parameter konnte kein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden: Das Geschlecht der Patienten, das Patientenalter, der Zeitpunkt der

beatmungspflichtigen Komplikation, eine Leukopenie am ersten Tag der Beatmung und der Einsatz von Nierenersatzverfahren.

Tabelle 8 zeigt die Zusammenschau der prognostischen Faktoren, die in diesem Abschnitt beschrieben wurden.

3.10. Multivariate Analyse bezüglich Gesamtüberleben

Die multivariate Regressionsanalyse nach Cox zeigt drei statistisch signifikante und unabhängige Parameter, die mit einer ungünstigen Prognose hinsichtlich der langfristigen Überlebenschance einhergehen: Eine Hyperleukozytose ($>100.000/\mu\text{l}$) und ein CRP-Wert von ≥ 100 mg/l am ersten Beatmungstag sowie ein hoher Wert des PRISM III Scores (≥ 30 Punkte) im Verlauf der beatmungspflichtigen Behandlung.

Tabelle 8: Zusammenschau prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben nach 10 Jahren bei Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen innerhalb der ALL-BFM 95 Therapiestudie

Prognosefaktor	Gesamtüberleben		
	N	OS nach 10 Jahren (%) ± SE	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	26	34,6 ± 9,3	0,726
Weiblich	25	24,0 ± 8,5	
Alter			
< 2 Jahre	12	41,7 ± 14,2	0,480
2 - 9 Jahre	25	32,0 ± 9,3	
≥ 10 Jahre	14	14,3 ± 9,4	
ALL-Subtyp			
B-Linien ALL	33	36,4 ± 8,4	0,035
T-Linien ALL	18	16,7 ± 8,8	
Initialer ZNS-Befall			
ZNS-Befall	38	33,3 ± 7,9	0,027
Kein ZNS-Befall	8	12,5 ± 11,7	
Risikogruppe			
Standard Risiko	6	66,7 ± 19,2	0,018
Mittleres Risiko	28	35,7 ± 9,1	
Hochrisiko	17	5,9 ± 5,7	
Art der Komplikation			
Nicht-Infektion	21	38,1 ± 10,6	0,338
Infektion	30	23,3 ± 7,7	
Zeitpunkt der Komplikation			
Vor Beginn der Phase II bzw. des 1. HR-Blocks	18	33,3 ± 11,1	0,436
Nach Beginn der Phase II bzw. des 1. HR-Blocks	33	27,3 ± 7,8	
Beatmungsdauer			
< 6 Tage	24	29,2 ± 9,3	0,331
≥ 6 Tage	26	30,8 ± 9,1	
Kardiopulmonale Reanimation			
Nein	40	35,0 ± 7,5	0,019
Ja	6	0,0 ± 0,0	

Abkürzungen in der Tabelle: ALL: Akute lymphoblastische Leukämie, ZNS: zentrales Nervensystem, HR: Hochrisiko, N: number, Anzahl, OS: overall survival, Gesamtüberleben, SE: standard error, Standard Fehler.

Fortsetzung umseitig

Fortsetzung Tabelle 8

Prognosefaktor	Gesamtüberleben		
	N	OS nach 10 Jahren (%) ± SE	p-Wert
Gabe von Vasopressoren			
Kein	10	70,0 ± 14,5	0,015
Ein Vasopressor	10	30,0 ± 14,5	
Mehrere Vasopressoren	26	15,4 ± 7,1	
Gabe von Vasopressoren			
Nein	10	70,0 ± 14,5	0,011
Ja	36	19,4 ± 6,6	
Hämodialyse			
Nein	37	32,4 ± 7,7	0,671
Ja	9	22,2 ± 13,9	
Leukopenie (≤1.000/μl)			
Nein	26	28,0 ± 9,0	0,854
Ja	19	30,0 ± 10,2	
Hyperleukozytose (>100.000/μl)			
Nein	42	31,0 ± 7,1	<0,001
Ja	3	0,0 ± 0,0	
CRP-Wert			
< 100 mg/l	30	36,7 ± 8,8	0,015
≥ 100 mg/l	8	0,0 ± 0,0	
PELOD Score			
< 25 Punkte	27	33,3 ± 9,1	0,262
≥ 25 Punkte	18	22,2 ± 9,8	
PELOD Score im Verlauf			
< 25 Punkte	24	41,7 ± 10,1	0,034
≥ 25 Punkte	22	18,2 ± 8,2	
PRISM III Score			
< 15 Punkte	21	38,1 ± 10,6	0,190
≥ 15 Punkte	25	24,0 ± 8,5	
PRISM III Score im Verlauf			
< 30 Punkte	28	50,0 ± 9,4	<0,001
≥ 30 Punkte	18	0,0 ± 0,0	

Abkürzungen in der Tabelle: ALL: Akute lymphoblastische Leukämie, CRP: C-reaktives Protein, PELOD Score: Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score, PRISM III Score: Paediatric Risk of Mortality III Score, N: number, Anzahl, OS: overall survival, Gesamtüberleben, SE: standard error, Standard Fehler.

4. Diskussion

Große Fortschritte in der pädiatrischen Onkologie und Intensivmedizin haben in den letzten Jahrzehnten entscheidend dazu beigetragen, dass bei ALL-Patienten sowohl die onkologische Grunderkrankung als auch akut bedrohliche Komplikationen besser behandelt werden können [33, 47, 84, 123].

Die Situation onkologischer Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen ist insofern besonders problematisch, als zunächst die akute Komplikation im Focus der intensivstationären Behandlung steht, nach überstandenerm ITS-Aufenthalt aber weitere intensive Chemotherapie-Zyklen erforderlich sind um eine langfristige Heilungschance bezüglich der Grunderkrankung zu erreichen.

Diese Arbeit ist die überhaupt Erste, die sich mit der langfristigen Heilungschance onkologischer Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen befasst. Unsere Daten haben erstmals gezeigt, dass die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten nach überstandener Komplikation mit 65,2% vergleichsweise gut ist (Abbildung 4). Die intensivmedizinische Behandlung hat einen wichtigen Beitrag dazu geleistet, onkologischen Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen nach dem ITS-Aufenthalt eine erfolgreiche onkologische Behandlung zu ermöglichen.

Während die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit nach überstandener Komplikation bei Patienten der Hochrisikogruppe sehr ungünstig war (16,7%, 1 von 6 Patienten), hatten die Patienten der Standard- und der Mittleren Risikogruppe eine sehr gute langfristige Prognose (80%, 4 von 5 Patienten bzw. 83,3%, 10 von 12 Patienten).

Dennoch konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer beatmungspflichtigen Komplikation das akut bedrohliche Krankheitsgeschehen nicht erfolgreich behandelt werden. 28 der 51 Patienten (56,9%) verstarben auf ITS an den Folgen ihrer Komplikation.

Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit, die Ursachen, die kurz- und langfristige Prognose sowie prognostisch relevante Faktoren von beatmungspflichtigen Komplikationen innerhalb der ALL-BFM 95 Therapiestudie zu untersuchen.

4.1. Vorgehensweise

Patientenauswahl

Zu Beginn dieser Arbeit war die ALL-BFM 95 Studie die jüngste abgeschlossene Therapiestudie, weshalb dieser Arbeit die Patientengruppe dieser Studie zugrunde gelegt wurde. Im Zeitraum zwischen dem 1. April 1995 und dem 30. Juni 2000 wurden 2169 Studienpatienten in insgesamt 82 Kliniken behandelt [83]. Für diese Arbeit wurden also Komplikationen untersucht, die bei den 2169 Studienpatienten auftraten.

Als entscheidendes Kriterium für die Auswahl der Patienten wurde die Beatmungspflicht im Rahmen einer akut bedrohlichen Komplikation festgelegt. Schwere Komplikationen haben nicht zwingend eine Intubation und Beatmung zur Folge, andere mögliche Auswahlkriterien wären beispielsweise die Verlegung auf ITS, häufige Komplikationen oder der Einsatz bestimmter Therapieverfahren (Dialyse, vasopressorische Kreislaufunterstützung etc.) gewesen. Die Beatmungspflicht als Auswahlkriterium ist aus folgenden Gründen gut geeignet:

1. Die Studienpatienten wurden in 82 verschiedenen Kliniken behandelt. Die Indikationen für eine Verlegung auf die ITS sind sehr verschieden, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung gehört aber grundsätzlich dazu.
2. Andere Maßnahmen wie z. B. der Einsatz von Katecholaminen oder Nierenersatzverfahren werden nicht unbedingt auf einer ITS durchgeführt, variieren also von Klinik zu Klinik stärker als die Indikation zur Intubation.
3. Die Intubation und maschinelle Beatmung ist ein vergleichbares Kriterium, das üblicherweise in Arztbriefen erwähnt wird und damit relativ gut zu finden ist.

In der ALL-BFM Studienzentrale wurden die Unterlagen aller 2169 Studienpatienten auf Arztbriefe hin durchgesehen. Von 1182 Patienten waren Arztbriefe zur Einsicht verfügbar. Der Vergleich der Patientengruppe, bei der ein Arztbrief vorgelegen hat, mit der Patientengruppe, bei der kein Arztbrief vorgelegen hat, ergab keine signifikanten Unterschiede in puncto Geschlecht, Alter, Subtyp der ALL, initialer ZNS-Befall, initiale Leukozytenzahl, Prednison-Response und Risikogruppe (siehe Tabelle 12, Anhang III).

Dies wiederum spricht dafür, dass die Gruppe der Patienten mit einem vorliegenden Arztbrief eine repräsentative Stichprobe der Gesamtstudiengruppe darstellt und dass die Patientenauswahl für diese Arbeit durch die eingeschränkte Verfügbarkeit der Arztbriefe nicht verzerrt wurde.

Datenerhebung

Die Erhebung der Daten für diese Arbeit wurde in mehreren Schritten vorgenommen. Zunächst wurde von der ALL-BFM Studienzentrale ein Auszug aus der Datenbank der ALL-BFM 95 Studie zur Verfügung gestellt. Anhand dieser Übersichtstabelle wurden im Archiv der Studienzentrale die Unterlagen aller ALL-BFM 95 Studienpatienten auf vorhandene Arztbriefe sowie auf darin beschriebene beatmungspflichtige Komplikationen durchgesehen.

Aus den Arztbriefen der identifizierten Patienten konnten im nächsten Schritt unter anderem folgende Informationen gewonnen werden: Die Art der Komplikation, die Gründe der Beatmungsnotwendigkeit, der Zeitpunkt der Komplikation in Bezug auf den Fortschritt des Therapieprotokolls, die Beatmungsdauer, diagnostische Befunde sowie eingesetzte therapeutische Maßnahmen.

Der dritte Schritt der Datenerhebung bestand in einem genauen Studium des klinischen Verlaufs der beatmungspflichtigen Komplikation anhand der archivierten Unterlagen in den betreffenden Kliniken.

4.2. Ursachen beatmungspflichtiger Komplikationen

Bei pädiatrischen Patienten mit einer onkologischen Erkrankung kann eine Vielzahl von Komplikationen eine Behandlung auf einer ITS erfordern. Die während der ALL-BFM 95 Studie aufgetretenen Komplikationen wurden zu vier Klassen zusammengefasst und mit der einschlägigen Literatur verglichen (siehe Tabelle 9). Die übergeordneten Klassen sind: Respiratorische Insuffizienz, Sepsis und/oder hämodynamische Instabilität, neurologische Komplikationen sowie andere Gründe.

Tabelle 9: Gründe einer Behandlung auf Intensivstation bei Kindern mit einer onkologischen Erkrankung, ein Literaturvergleich

Publikation	Pat.-zahl ¹		Respirator. Insuffizienz		Sepsis/hämodyn. Instabilität		ZNS Komplikation		Andere	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Butt et al. 1988, [23]	106		41	38,7	36	34,0	29	27,4	0	0,0
Sivan et al. 1991, [121]	56		27	48,2	17	30,4	11	19,6	1	1,8
Van Veen et al. 1996, [128]	57*		18	31,6	18	31,6	15	26,3	6	10,5
Hallahan et al. 2000, [47]	184*		64	34,8	63	34,2	23	12,5	34	18,5
Heying et al. 2001, [50]	48		24	50,0	12	25,0	5	10,4	7	14,6
Abraham et al. 2002, [3]	94		25	26,6	23	24,5	29	30,9	17	18,1
Haase et al. 2003, [46]	24		9	37,5	5	20,8	5	20,8	5	20,8
Khattab et al. 2005, [63]	79		35	44,3	37	46,8	1	1,3	6	7,6
Dursun et al. 2009, [37]	36		12	33,3	16	44,4	6	16,7	2	5,6
Eigene Ergebnisse	51		18	35,3	13	25,5	13	25,5	7	13,7

¹ die mit einem * gekennzeichneten Zahlen sind Fallzahlen.

Abkürzungen in der Tabelle: et al.: et alii, Pat.: Patienten, Respirator.: Respiratorische, Hämodyn.: Hämodynamische, ZNS: zentrales Nervensystem.

Zur Klasse der respiratorischen Insuffizienz gehören einerseits Komplikationen, die mit einer Obstruktion der oberen Atemwege einhergehen, andererseits Komplikationen, die durch eine Einschränkung des Gasaustausches in den distalen Atemwegen bedingt sind. Als Beispiele für Atemwegsobstruktionen wurden eine mediastinale Tumormasse, eine Laryngotracheobronchitis, eine Mukositis der oberen Atemwege und eine Stimmbandlähmung genannt [23, 63, 121]. Unter den Komplikationen, die die distalen Atemwege und die Lunge betreffen, waren Infektionen, acute respiratory distress syndrome (ARDS), nicht-kardiogenes Lungenödem, leukämische Infiltrate und alveoläre Lungenblutung [3, 23, 47, 121].

Die Klasse Sepsis und/oder hämodynamische Instabilität umfasst zum einen sämtliche schweren Infektionen mit septischem Krankheitsbild zum anderen akute Kreislaufversagen, bei denen eine zugrunde liegende Infektion nicht vermutet wird. Als

Auslöser einer nicht-infektassozierten hämodynamischen Instabilität wird beispielsweise von einem hämorrhagischen Geschehen, einem anaphylaktischen Schock oder einem massiven intestinalen Flüssigkeitsverlust berichtet [47, 63]. In den aufgeführten Publikationen wurde eine Sepsis häufig nicht von einem nicht-septisch bedingten Kreislaufversagen getrennt, daher beschreibt auch Tabelle 9 die beiden Komplikationsarten in einer zusammenfassenden Klasse.

In die Klasse der ZNS-Komplikationen fallen sämtliche Krankheitsbilder, die mit einer akuten neurologischen Symptomatik einhergehen. Einzeln aufgeführt wurden Krampfanfälle, intrakranielle Blutungen, ZNS-Infektionen, Sinusvenenthrombosen, intrakranielle Tumoren, ein Hirnödem, Elektrolytentgleisungen und eine hypertensive Enzephalopathie [3, 23, 46-47].

Allen Studien liegen Patientengruppen zugrunde, die durch eine onkologische Grunderkrankung und eine Behandlung auf einer ITS charakterisiert sind. Nicht alle Patienten sind während des ITS-Aufenthaltes maschinell beatmet worden. Patienten, die im Rahmen einer diagnostischen Prozedur oder einer postoperativen Überwachung auf ITS behandelt wurden, sind nicht Bestandteil der Patientenzahlen in Tabelle 9.

Bei den beiden mit einem „*“ gekennzeichneten Artikeln war es nicht möglich von den angegebenen Fallzahlen auf Patientenzahlen zu schließen, d.h. einige Patienten wurden mehrfach auf ITS behandelt, die einzelnen Fälle gingen getrennt in die Ergebnisse ein.

Die Häufigkeit einer respiratorischen Insuffizienz als Grund für die Verlegung auf ITS lag bei den angeführten Studien zwischen 27% und 50%, bei dem Patientenkollektiv dieser Arbeit bei 35%. Dazu ist anzumerken, dass alle 51 Patienten in dieser Arbeit beatmungspflichtige Komplikationen aufwiesen, während nur bei einem Teil der Patienten der in Tabelle 9 gezeigten Studien eine maschinelle Beatmung erforderlich war.

Der Anteil der zweiten Komplikationsklasse von 26% (13 von 51 Patienten) bei den eigenen Ergebnissen entspricht denen der genannten Publikationen, in denen eine Sepsis und/oder ein Kreislaufversagen bei 21% bis 47% der Patienten dem ITS-Aufenthalt zugrunde lagen.

Bei 13 von 51 Patienten (26%) dieser Arbeit führten neurologische Komplikationen zum ITS-Aufenthalt. In den angeführten Studien waren es zwischen 1% und 31%. Diese große Spannweite liegt vor allem an der Studie von Khattab et al., die den Fokus auf respiratorische und kardiovaskuläre Ursachen gelegt hat. Ein Patient (1%) mit einer hypertensiven Enzephalopathie wurde in Tabelle 9 der ZNS-Komplikationsklasse zugeordnet.

4.3. ITS-Überleben

Die Prognose beatmungspflichtiger Komplikationen bei Kindern mit einer onkologischen Grunderkrankung wird von verschiedenen Autoren ganz unterschiedlich berichtet. Das ITS-Überleben entspricht der Gruppe von Patienten, die erfolgreich extubiert und von der ITS zurückverlegt werden können.

Die eigenen Ergebnisse zeigen ein ITS-Überleben von 45,1% (23 der 51 Patienten) für Patienten der ALL-BFM 95 Studie mit einer beatmungspflichtigen Komplikation.

Tabelle 10 zeigt einen Literaturvergleich hinsichtlich des ITS-Überlebens bei pädiatrischen Patienten mit einer onkologischen Erkrankung und einem ITS-Aufenthalt, der eine maschinelle Beatmung erforderte.

Tabelle 10: Prognose bezüglich ITS-Überleben von intensivstations- und beatmungspflichtigen Komplikationen, ein Literaturvergleich

Publikation	Gesamtzahl*	Pat. ohne MB	ITS-Überlebende ohne MB		Pat. mit MB	ITS-Überlebende mit MB	
	n	n	n	%	n	n	%
Butt et al. 1988, [23]	106	50	36	72,0	56	8	14,3
Sivan et al. 1991, [121]	56	29	12	41,4	27	7	25,9
Van Veen et al. 1996, [128]	57*	26*	25*	96,2	31*	14*	45,2
Hallahan et al. 2000, [47]	132	31	27	87,1	101	65	64,4
Ben-Abraham et al. 2001, [14]	17	0	-	-	17	6	35,3
Heying et al. 2001, [50]	48	22	21	95,5	26	14	53,8
Parsons et al. 2001, [88]	63	20	17	85,0	43	11	25,6
Abraham et al. 2002, [3]	94	50	46	92,0	44	16	36,4
Dalton et al. 2003, [33]	226	156	131	84,0	70	65	92,9
Haase et al. 2003, [46]	24	9	8	88,9	15	2	13,3
Fiser et al. 2005, [40]	446*	334*	332*	99,4	112*	38*	33,9
Khattab et al. 2005, [63]	79	49	35	71,4	30	10	33,3
Meyer et al. 2005, [81]	32	19	19	100,0	13	6	46,2
Da Silva et al. 2008, [32]	155	84	83	98,8	71	25	35,2
Tamburro et al. 2008, [123]	354*	0	-	-	354*	193*	54,5
Dursun et al. 2009, [37]	36	9	1	88,9	27	19	29,6
Eigene Ergebnisse	51	0	-	-	51	23	45,1

* die mit einem * gekennzeichneten Zahlen sind Fallzahlen.

Abkürzungen in der Tabelle: et al.: et alii, MB: maschinelle Beatmung.

Das ITS-Überleben variiert sehr stark. Bei Haase et al. [46] und Butt et al. [23] sind es nur 13% bzw. 14% der Patienten, die den ITS-Aufenthalt überleben, bei Hallahan et al. 64% [47] und bei Dalton et al. sogar 93% [33].

Das sehr geringe ITS-Überleben bei Haase et al. mag durch die kleine Fallzahl bedingt sein; bei der Arbeit von Butt et al. sei darauf hingewiesen, dass die Studie in den 80er Jahren durchgeführt wurde und die Entwicklung der modernen Intensivmedizin inzwischen große Fortschritte insbesondere in Bezug auf die Behandlungsqualität erfahren hat [124].

Parsons et al., Fiser et al. und Da Silva et al. haben sich in ihren Arbeiten auf onkologische Patienten mit einer Sepsis oder einem septischen Schock beschränkt und berichten von einem ITS-Überleben von 27% bzw. 33% [32, 40, 88]. Ben-Abraham et al. zeigt ein ITS-Überleben von 35% für onkologische Patienten mit dem klinischen Bild eines ARDS, wobei eine Sepsis in 12 Fällen, eine Pneumonie in 5 Fällen (17 Patienten insgesamt) als ursächlich identifiziert werden konnte [14].

Die jüngste in Tabelle 10 aufgeführte Arbeit von Tamburro et al. zeigt bei einer sehr großen Fallzahl von 401 Fällen ein ITS-Überleben von 59,3% [123]. Tamburro et al. berichten von 401 ITS-Aufenthalten mit maschineller Beatmung bei 329 Patienten. 47 dieser ITS-Aufenthalte erfolgten in einem postoperativen Rahmen und gingen daher nicht in die Fallzahlen der Tabelle 10 ein. Daher ergibt sich ein ITS-Überleben von 54,5% (193 von 354 Fällen).

Die eigenen Ergebnisse mit einem ITS-Überleben von 45,1% sind ebenso gut vergleichbar mit den Ergebnissen von Van Veen et al., Hallahan et al., Heying et al., Abraham et al., Khattab et al., Meyer et al. und Dursun et al., die ein ITS-Überleben von 29,6% bis 64,4% zeigen konnten [3, 37, 47, 50, 63, 81, 128].

4.4. Langfristige Überlebenschancen

Zur langfristigen Überlebenschance von intensivstations- / beatmungspflichtigen Komplikationen bei pädiatrischen Patienten mit einer onkologischen Grunderkrankung sind nur wenige Arbeiten zu finden.

Fiser et al. berichten ein 6-Monate-Überleben von 25,5% bei onkologischen Patienten, die wegen einer schweren Sepsis beatmet und vasopressorisch unterstützt wurden [40]. Die Studie von Pound et al. ergab für onkologische Patienten mit septischem Schock ein 6-Monate-Überleben von 56,7% [98]. Tamburro et al. konnten für onkologische Patienten

mit einer beatmungspflichtigen Behandlung auf einer ITS ein 6-Monate-Überleben von 43,4% zeigen [123]. Dazu ist einschränkend anzumerken, dass Fiser et al. und Pound et al. sich auf onkologische Patienten mit der Diagnose einer schweren Sepsis beschränken, dass Pound et al. außerdem keine genauen Angaben zum Anteil beatmungspflichtiger Patienten macht und dass Tamburro et al. onkologische Patienten, die im Rahmen einer postoperativen Überwachung auf ITS behandelt wurden, mit in die Analyse einbezogen haben.

Die einzige Studie, die einen längeren Beobachtungszeitraum beschreibt, ist die Arbeit von Hallahan et al. [47]. Die Autoren untersuchten pädiatrische Patienten mit einer onkologischen Grunderkrankung und kamen mit der Kaplan-Meier-Methode auf eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren. Der Studie liegt eine Gruppe von 150 Patienten bzw. 206 Fällen zugrunde, von denen 119 Fälle beatmungspflichtig waren, 18 im Rahmen einer postoperativen Versorgung. Die genaue Zahl der beatmungspflichtigen, nicht-postoperativen Patienten sowie deren Überlebenschance gehen nicht aus den Angaben von Hallahan et al. hervor, weshalb der Vergleich mit den eigenen Ergebnissen schwierig ist.

Die eigenen Ergebnisse zeigen für eine nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmte langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit von 29,5% für alle 51 eingeschlossenen Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 7 Jahren und 2 Monaten. In diese Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine ALL diagnostiziert wurde und die während der Primärtherapie eine beatmungspflichtige Komplikation entwickelt haben. Postoperative Patienten wurden ausgeschlossen.

Die eigene Arbeit unterscheidet sich von den aufgeführten Studien insofern, als die Patientenauswahl und Datenerhebung multizentrisch (deutschlandweit) erfolgte, postoperativ beatmete Patienten ausgeschlossen wurden und nur Patienten mit der Diagnose einer ALL in die Auswertung eingingen.

4.5. Prognosefaktoren

Faktoren, die in einem prognostisch relevanten Zusammenhang mit dem ITS-Überleben stehen, wurden von mehreren Autoren untersucht.

Die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung ging in den Studien von Heying et al., Abraham et al., Haase et al., Meyer et al. und Dursun et al. signifikant mit einem geringeren ITS-Überleben einher [3, 37, 46, 50, 81]. In der eigenen Arbeit wurden ausschließlich beatmungspflichtige Komplikationen untersucht, ein Vergleich mit nicht-beatmungspflichtigen Komplikationen kann demnach nicht gezogen werden.

Haase et al. fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem höheren Patientenalter und einem geringeren ITS-Überleben [46]. Andere Autoren sowie die eigenen Ergebnisse konnten das nicht bestätigen.

Eine Sepsis oder ein septischer Schock unter den Ursachen einer intensivstationspflichtigen Komplikation wurde als ungünstiger Prognosefaktor von Abraham et al., Haase et al., Meyer et al. und Dursun et al. identifiziert [3, 37, 46, 81]. Anhand der eigenen Ergebnisse ließ sich zeigen, dass eine Infektion als Ursache einer beatmungspflichtigen Komplikation sowie ein hoher CRP-Wert (≥ 100 mg/l) am ersten Beatmungstag mit einem signifikant ungünstigeren ITS-Überleben assoziiert waren.

Eine Lymphopenie ging bei Meyer et al. mit einem signifikant geringeren ITS-Überleben einher [81]. Die eigenen Ergebnisse und die Ergebnisse anderer Autoren konnten keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen.

Der Einsatz von inotrop wirkenden Medikamenten hatte sowohl in der eigenen Arbeit als auch in den Studien von Heying et al., Abraham et al., Meyer et al. und Dursun et al. einen signifikanten, prognostisch ungünstigen Einfluss auf das ITS-Überleben [3, 37, 50, 81].

In einer multivariaten Analyse im Hinblick auf das ITS-Überleben haben Abraham et al. ein Kreislaufversagen und eine respiratorische Insuffizienz als Ursache einer intensivstationspflichtigen Komplikation als unabhängige Prognosefaktoren gefunden [3]. Tamburro et al. konnten dahingehend ein Kreislaufversagen, eine neurologische Komplikation und einen hohen Wert des PRISM III Scores am ersten Beatmungstag als unabhängige Prognosefaktoren zeigen [123]. Der einzige unabhängige Parameter bei Dursun et al. war der PRISM III Score am ersten Tag des ITS-Aufenthaltes [37].

Anhand einer multivariaten Analyse der eigenen Ergebnisse konnten vier unabhängige Parameter identifiziert werden, die mit einem geringen ITS-Überleben einhergehen: Eine T-ALL, eine Infektion als Ursache der beatmungspflichtigen Komplikation, eine kurze Beatmungsdauer (< 6 Tage) und ein hoher Wert des PRISM III Scores (≥ 30 Punkte) im Verlauf der beatmungspflichtigen Behandlung.

Im Hinblick auf die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit ergab die multivariate Regressionsanalyse nach Cox drei unabhängige Parameter: Eine Hyperleukozytose ($> 100.000/\mu\text{l}$) und ein CRP-Wert von ≥ 100 mg/l am ersten Beatmungstag sowie ein hoher Wert des PRISM III Scores (≥ 30 Punkte) im Verlauf der beatmungspflichtigen Behandlung.

Risikoscores

Die Relevanz und Anwendbarkeit des PRISM Scores für onkologische Patienten ist bereits mehrfach diskutiert worden. Während Abraham et al. von zuverlässigen Vorhersagewerten berichten [3], kommen Hallahan et al., Heying et al. und Van Veen et al. zu dem Schluss, dass der PRISM Score nicht anwendbar sei, da er die nach dem PRISM Score erwartete Mortalität onkologischer Patienten signifikant zu günstig einschätzte [47, 50, 128].

Die Autoren führen diesen Umstand auf die chronische und multiple Morbidität onkologischer Patienten einerseits, andererseits auf fehlende Werte im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns zurück. Außerdem mag im Einzelfall die Maßgabe, den Patienten nicht wiederzubeleben, eine Rolle gespielt haben. Die drei genannten Studien haben den PRISM Score in der ursprünglichen Version [96] angewandt; ob die aktualisierte Version des PRISM Scores, der 1996 publizierte PRISM III Score [95], besser mit der Mortalität korreliert hätte, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden.

Die aktualisierte Version des PRISM Scores, der PRISM III Score wird dahingehend als zuverlässiger bewertet: Dalton et al., Dorsun et al., Fiser et al. und Tamburro et al. schließen, dass der PRISM III Score aufgrund der guten Korrelation mit der ITS-Mortalitätsrate als wichtiger prognostischer Parameter zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos eingesetzt werden kann [33, 37, 40, 123].

Der PRISM III Score wird üblicherweise am ersten Tag des ITS-Aufenthaltes bestimmt, bei Tamburro et al. aber wurde der PRISM III Score am ersten Beatmungstag erhoben. Bei den genannten vier Arbeiten wurde ein hoher Wert des PRISM III Scores am ersten Tag des ITS-Aufenthaltes bzw. der Beatmung als ungünstiger Prognosefaktor für das ITS-Überleben identifiziert. Die eigenen Ergebnisse zeigen diesbezüglich keinen signifikanten Zusammenhang.

Zu einer dynamischen Prognoseabschätzung haben Ruttimann et al. täglich den PRISM Score in der ursprünglichen Version bestimmt [110]. Dabei wurde anhand eines täglich bestimmten Wertes das Risiko des Patienten, innerhalb der nächsten 24 Stunden zu versterben, kalkuliert. Analog dazu wurde für diese Arbeit retrospektiv für jeden Beatmungstag der PRISM Score, allerdings in der aktualisierten Version des PRISM III Scores, bestimmt. Für die Analyse der täglichen Werte wurde ein höherer Grenzwert (30 Punkte) verwendet, da am ersten Beatmungstag häufig nicht alle Werte verfügbar waren und fehlende Werte mit 0 Punkten in die Analyse gingen. Nicht zuletzt durch eine größere Anzahl an verfügbaren Werten fällt auch der mediane Wert in der Verlaufsbestimmung deutlich größer aus (16 Punkte am 1. Tag vs. 28 Punkte im Verlauf).

Die eigenen Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem maximalen Wert des PRISM III Scores im Verlauf des ITS-Aufenthaltes und dem ITS-Überleben. Der PRISM III Score spiegelt demnach das Ausmaß eines Multiorganversagens wider, das am ersten Beatmungstag noch nicht abzusehen gewesen sein mag, im Verlauf aber progredient war. Während sich also der Zustand eines letztlich versterbenden Patienten im Verlauf des ITS-Aufenthaltes zunehmend verschlechtert, nimmt die Summenpunktzahl des PRISM III Scores immer größere Werte an.

Der PELOD Score ist ein weiterer in der pädiatrischen Intensivmedizin eingesetzter Score, der Funktionsstörungen verschiedener Organe erfasst [70, 72]. Dieser Score wurde bislang seltener für onkologische Patienten eingesetzt: Da Silva et al. konnte zeigen, dass die nicht-überlebenden Patienten einen höheren PELOD Score aufwiesen [32], während bei Pound et al. die onkologischen Patienten klinisch mehr Organfunktionsstörungen zeigten, als der PELOD Score nahe legte [98].

Auch der PELOD Score kann täglich bestimmt werden. Gemäß der Arbeit von Leteurtre et al. [71] wurde auch der PELOD Score retrospektiv für jeden Beatmungstag bestimmt. Auch der Zusammenhang zwischen dem maximalen Wert des PELOD Scores im Verlauf des ITS-Aufenthaltes und dem ITS-Überleben ist signifikant.

In dieser Arbeit wurde sowohl der PRISM III Score als auch der PELOD Score täglich, das heißt für jeden Beatmungstag bestimmt. Mehrere Punkte sind dazu einschränkend zu erwähnen:

Erstens wurden die Werte aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeit nachträglich aus den vorhandenen Daten bestimmt. Fehlende Werte – nicht alle laborchemischen Parameter wurden täglich bestimmt – haben den Tageswert eventuell dahingehend beeinflusst, dass der Zustand des Patienten anhand eines zu geringen Punktwertes zu günstig eingeschätzt wurde.

Zweitens sehen die Risikoscores eine tägliche Bestimmung, vom ersten bis zum letzten Tag auf ITS vor. In dieser Arbeit wurden die Scores aber für jeden Beatmungstag bestimmt. Im Einzelfall mag das dem vorgesehenen Zeitraum entsprochen haben, die Patienten aber wurden häufig erst im Laufe des ITS-Aufenthaltes beatmungspflichtig und/oder sind nach erfolgreicher Extubation nicht umgehend auf onkologische Normalstation zurückverlegt worden, sondern wurden noch einige Zeit ohne invasive Beatmung auf ITS behandelt.

Drittens wurden die Patienten, die in diese Arbeit eingeschlossen werden konnten, zwischen 1. April 1995 und dem 30. Juni 2000 behandelt. Der 1996 publizierte PRISM III Score und der 1999 veröffentlichte PELOD Score wurden retrospektiv anhand der archivierten Patientenunterlagen bestimmt. Teilweise lagen also die ITS-Aufenthalte noch vor dem Erscheinungsdatum der Risikoscores.

Die Ergebnisse der Risikoscores müssen demnach vorsichtig interpretiert werden.

5. Zusammenfassung

In der Pädiatrie haben die Onkologie und die Intensivmedizin in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte erfahren und wesentlich dazu beigetragen, dass Kinder mit einer Akuten Lymphoblastischen Leukämie (ALL) heutzutage sehr gut behandelt werden können. Doch obwohl die Prognose von Patienten mit einer ALL generell als günstig einzuschätzen ist, kann ein Teil der Patienten nicht erfolgreich behandelt werden. Das liegt unter anderem daran, dass die Leukämie selbst wie auch die intensive Polychemotherapie zu akut bedrohlichen Komplikationen führen kann.

Bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen galten bislang akute Komplikationen, die eine Behandlung auf einer Intensivstation (ITS) erforderlich werden ließen, als prognostisch außerordentlich ungünstig. Einige Studien der letzten Jahre haben bezüglich einer erfolgreichen Intensivtherapie ein günstigeres Bild aufgezeigt.

Zur Langzeitprognose dieser Patienten gab es bisher kaum Daten. Nach erfolgreicher intensivstationärer Versorgung wird die onkologische Therapie meist verspätet und eventuell in dosisreduzierter Form fortgesetzt. Haben diese Patienten trotz erhöhtem Rezidivrisiko eine Chance, langfristig von der ALL geheilt zu werden oder sollte bereits frühzeitig eine Einschränkung der intensivmedizinischen Maßnahmen erwogen werden?

Ziel dieser Arbeit war es, beatmungspflichtige Komplikationen im Rahmen der ALL-Therapie zu charakterisieren, die kurz- und langfristige Prognose dieser ALL-Patienten aufzuzeigen sowie prognostisch relevante Faktoren zu identifizieren.

In diese Arbeit wurden Studienpatienten der ALL Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 95 Studie eingeschlossen, bei denen beatmungspflichtige Komplikationen während der Primärtherapie der ALL auftraten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die im Rahmen einer postoperativen Überwachung oder mit einer nicht-invasiven Technik beatmet wurden.

Am Archiv der ALL-BFM Studienzentrale wurden Patienten der ALL-BFM 95 Studie mit beatmungspflichtigen Komplikationen ausfindig gemacht sowie grundlegende Informationen zu den jeweiligen Komplikationen erhoben. Der genaue

intensivmedizinische Verlauf wurde in den Archiven von 24 behandelnden Kliniken anhand der Patientenunterlagen analysiert. Zur Einschätzung des Schweregrades der akuten Erkrankung wurde für jeden Beatmungstag unter anderem der Paediatric Risk of Mortality (PRISM) Score bestimmt.

Insgesamt 51 Patienten (26 männlich, 25 weiblich) wurden in die Analyse eingeschlossen. Das Alter lag im Median bei 5,4 Jahren. Bei 32 Patienten wurde eine B-Linien ALL, bei 18 Patienten eine T-Linien ALL diagnostiziert. Ein initialer Befall des zentralen Nervensystems lag bei 8 Patienten vor. 6 Patienten wurden der Standard Risikogruppe, 28 Patienten der Mittleren Risikogruppe und 17 Patienten der Hochrisikogruppe zugeordnet.

Die Ursachen der Komplikationen waren Leukämie assoziiert (6 Patienten) und Therapie bedingt (13 Patienten), hauptsächlich aber schwere Infektionen (30 Patienten).

23 Patienten konnten erfolgreich auf eine onkologische Normalstation zurückverlegt werden, das entspricht einem ITS-Überleben von 45,1%. Die langfristige Prognose hinsichtlich der Grunderkrankung lag auf alle Patienten bezogen bei 29,5%, bezogen auf die den ITS-Aufenthalt überlebenden Patienten bei 65,2%.

Eine multivariate Analyse zeigte eine T-ALL, eine Infektion als Ursache, eine kurze Beatmungsdauer (< 6 Tage) und den dynamisch bestimmten PRISM III Score als unabhängige ungünstige Prognosefaktoren für das ITS-Überleben.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach überstandener Komplikation die langfristige Prognose bei ALL-Patienten der Standard- und der Mittleren Risikogruppe sehr gut ist (82,4%). Die intensivmedizinische Behandlung leistet demnach einen wichtigen Beitrag dazu, dass onkologischen Patienten mit beatmungspflichtigen Komplikationen nach einem ITS-Aufenthalt eine erfolgreiche onkologische Behandlung ermöglicht werden kann.

Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass Hochrisikopatienten eine sehr ungünstige Langzeitprognose (16,7%) haben; hinsichtlich der Überlegung einer Einschränkung intensivmedizinischer Maßnahmen sollte bei Patienten mit ähnlichen Konstellationen im Einzelfall eine Mitberücksichtigung unserer retrospektiven, d.h. historischen Daten erwogen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbas AAH, Fryer CJH, Paltiel C, Chedid F, Felimban SK, Yousef AA, Khattab TM. *Factors Influencing Central Line Infections in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Single Institutional Study*. *Pediatric Blood and Cancer* 42: 325-331 (2004)
2. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. *Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience*. *Clinical Infectious Diseases* 29: 1210-1219 (1999)
3. Abraham RB, Toren A, Ono N, Weinbroum AA, Vardi A, Barzilay Z, Paret G. *Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 24: 23-26 (2002)
4. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, Allen U, Ablu O, Sung L. *Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatric Infectious Disease Journal* 28: 1064-1068 (2009)
5. Albitar M, Giles FJ, Kantarjian H. *Diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia*. In: Estey EH, Faderl SH, Kantarjian HM (Hrsg). *Acute Leukemias*. 1. Auflage, 119-130. Springer: Berlin Heidelberg New York (2008).
6. Arend SM, Kroon FP, Van't Wout JW. *Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993: An analysis of 78 cases*. *Archives of Internal Medicine* 155: 2436-2441 (1995)
7. Athale UH, Chan AKC. *Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: Part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Thrombosis Research* 111: 125-131 (2003)
8. Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, Wiesbauer P, Schrappe M, Gadner H. *Mediastinal mass in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Significance and therapy response*. *Medical and Pediatric Oncology* 39: 558-565 (2002)
9. Augusto Soares F, Magnani Landell GA, Camila De Miranda Cardoso M. *Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: A clinicopathologic study of 16 cases*. *American Journal of Hematology* 40: 28-32 (1992)
10. Bader P, Klingebiel T. *Leukämien*. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, et al. (Hrsg). *Pädiatrie*. 3. Auflage, 1295-1302. Springer: Berlin Heidelberg New York (2007).
11. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. *Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: An analysis of 222 febrile neutropenic episodes*. *Pediatric Hematology and Oncology* 25: 385-392 (2008)

12. Bate J, Ladhani S, Sharland M, Chisholm J, Lamagni T, Ramsay M, Johnson A, Pebody R. *Infection-related mortality in children with malignancy in England and Wales, 2003-2005*. *Pediatric Blood and Cancer* 53: 371-374 (2009)
13. Beck JD, Dürr HG, Langer T, Bielack SS, Rossi R, Gutjahr P. *Spätfolgen der antineoplastischen Behandlung im Kindesalter*. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Auflage, 1995-2010. Springer: Heidelberg (2006).
14. Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Augerten A, Toren A, Harel R, Vardi A, Barzilay Z, Paret G. *Acute respiratory distress syndrome in children with malignancy - Can we predict outcome?* *Journal of Critical Care* 16: 54-58 (2001)
15. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, Van't Veer MB. *Proposals for the immunological classification of acute leukemias*. *Leukemia* 9: 1783-1786 (1995)
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. *Proposals for the classification of the acute leukaemias*. *British Journal of Haematology* 33: 451-458 (1976)
17. Bergmann OJ. *Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies*. *Journal of Clinical Microbiology* 26: 2105-2109 (1988)
18. Bick RL. *Coagulation abnormalities in malignancy: A review*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 18: 353-372 (1992)
19. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, Freyer G, Philip T, Biron P. *Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia*. *Journal of Clinical Oncology* 14: 636-643 (1996)
20. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. *Annals of Internal Medicine* 64: 328-340 (1966)
21. Bokemeyer C, Lipp H-P, Schmoll H-J. *Akute und chronische Toxizität sowie Spättoxizität antineoplastischer Substanzen*. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Auflage, 1872-1881. Springer: Berlin Heidelberg New York (2006).
22. Bunin NJ, Pui CH. *Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute nonlymphoblastic leukemia*. *Journal of Clinical Oncology* 3: 1590-1595 (1985)
23. Butt W, Barker G, Walker Royal Alexandra Hospital for Childre C, Gillis J, Kilham H, Stevens M. *Outcome of children with hematologic malignancy who are admitted to an intensive care unit*. *Critical Care Medicine* 16: 761-764 (1988)
24. Cairo MS, Bishop M. *Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification*. *British Journal of Haematology* 127: 3-11 (2004)

25. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, De Gaetano G, Donati MB. *Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients.* Blood 108: 2216-2222 (2006)
26. Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, Fioredda F, Micalizzi C, Viscoli C, Haupt R. *Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: A 13-year experience at a single Italian institution.* European Journal of Cancer 41: 1439-1445 (2005)
27. Cline MJ. *Drugs and phagocytes.* New England Journal of Medicine 291: 1187-1188 (1974)
28. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. *Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review.* Journal of Clinical Oncology 26: 2767-2778 (2008)
29. Cox DR. *Regression Models and Life-Tables.* Journal of the Royal Statistical Society 34: 187-220 (1972)
30. Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klussmann J-H, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jurgens H. *Krebserkrankungen bei Kindern - Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren.* Deutsches Arzteblatt 100: A 842-852 (2003)
31. Creutzig U, Zimmermann M. *Klinische Studien: Planung, Durchführung und Interpretation.* In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, et al. (Hrsg). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.* 1. Auflage, 634-644. Springer: Berlin Heidelberg New York (2006).
32. Da Silva ED, Nogueira PCK, Zamataro TMR, De Carvalho WB, Petrilli AS. *Risk factors for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology 30: 513-518 (2008)
33. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. *Multicenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care.* Pediatric Hematology and Oncology 20: 643-649 (2003)
34. Darmon M, Roumier M, Azoulay E. *Acute Tumor Lysis Syndrome: Diagnosis and Management.* In: Vincent J-L (Hrsg). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine,* 819-827. Springer: Berlin Heidelberg New York (2009).
35. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. *Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome.* American Journal of Medicine 116: 546-554 (2004)
36. Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, Kannan M, Choudhry DR, Mahapatra M, Choudhry VP, Saxena R. *Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy.* Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 13: 292-298 (2007)

37. Dursun O, Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Tosun O, Yesilipek A. *Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology 31: 481-484 (2009)
38. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. *Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis.* Blood 79: 871-875 (1992)
39. Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JRP, Maurício AR, Mello De Andrea ML. *Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analysis of 169 paediatric patients.* Oral Diseases 14: 761-766 (2008)
40. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. *Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients.* Pediatric Critical Care Medicine 6: 531-536+619-621 (2005)
41. Fisher RA. *On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P.* Journal of the Royal Statistical Society 85: 87-94 (1922)
42. Flores-Calderón J, Exiga-González E, Morán-Villota S, Martín-Trejo J, Yamamoto-Nagano A. *Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology 31: 790-793 (2009)
43. Frankfurt O, Tallman MS. *Emergencies in Acute Lymphoblastic Leukemia.* In: Estey EH, Faderl SH, Kantarjian HM (Hrsg). *Acute Leukemias.* 1. Auflage, 281-288. Springer: Berlin Heidelberg New York (2008).
44. Franklin JA, Flynn PM. *Infectious disease complications in leukemia.* In: Pui C-H (Hrsg). *Childhood Leukemias.* 2. Auflage, 805-824. Cambridge University Press: New York (2006).
45. Gandemer V, Deley MCL, Dollfus C, Auvrignon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M, Lumley LD, Hartmann O, Mechinaud F, Sirvent N, Orbach D, Doireau V, Boutard P, Dalle JH, Reguerre Y, Pautard B, Aubier F, Schneider P, Suc A, Couillaud G, Schmitt C. *Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology 29: 86-94 (2007)
46. Haase R, Mathony U, Lieser U, Nagel F, Sitka U, Burdach S. *Die wachsende Bedeutung der pädiatrischen Intensivstation in der Behandlung onkologischer Patienten – Erfahrungen über 7 Jahre.* Klinische Pädiatrie 215: 234-240 (2003)
47. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J. *Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit.* Critical Care Medicine 28: 3718-3721 (2000)
48. Henze G. *Leukämien im Kindesalter.* In: Speer C, Gahr M (Hrsg). *Pädiatrie.* 3. Auflage, 644-650. Springer: Berlin Heidelberg New York (2009).

49. Henze G, Fengler R, Reiter A, Ritter J, Riehm H. *Impact of early intensive reinduction therapy on event-free survival in children with low-risk acute lymphoblastic leukemia*. *Hamatologie und Bluttransfusion* 33: 483-488 (1990)
50. Heying R, Schneider DT, Körholz D, Stannigel H, Lemburg P, Göbel U. *Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients*. *Critical Care Medicine* 29: 2276-2280 (2001)
51. Higuchi T, Toyama D, Hirota Y, Isoyama K, Mori H, Niikura H, Yamada K, Omine M. *Disseminated intravascular coagulation complicating acute lymphoblastic leukemia: A study of childhood and adult cases*. *Leukemia and Lymphoma* 46: 1169-1176 (2005)
52. Hiller E. *Gerinnungsstörungen bei Tumorpatienten*. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Auflage, 1273-1289. Springer: Berlin Heidelberg New York (2006).
53. Ho CL, Chen CY, Chen YC, Chao TY. *Cerebral dural sinus thrombosis in acute lymphoblastic leukemia with early diagnosis by fast fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MR image: A case report and review of the literature*. *Annals of Hematology* 79: 90-94 (2000)
54. Howard SC, Ribeiro RC, Pui C-H. *Acute complications*. In: Pui C-H (Hrsg). *Childhood Leukemias*. 2. Auflage, 709-749. Cambridge University Press: New York (2006).
55. Jackson MA, Swanson DS. *Infectious complications in the neutropenic patient*. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 11: 90-96 (2000)
56. Jain R, Ramanan SV. *Iatrogenic pancreatitis. A fatal complication in the induction therapy for acute lymphocytic leukemia*. *Archives of Internal Medicine* 138: 1726 (1978)
57. Kaatsch P. Jahresbericht 2009 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Technischer Bericht des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation. Universität Mainz, 2009. <http://www.kinderkrebsregister.de/> [Stand: 26.8.2010];
58. Kaatsch P, Debling D, Blettner M, Spix C. *Second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany - Results from the long-term follow-up of the German Childhood Cancer Registry*. *Strahlentherapie und Onkologie* 185: 8-10 (2009)
59. Kaplan EM, Paul. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. *Journal of the American Statistical Association* 53: 457-481 (1958)
60. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. *Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis*. *Pediatric Blood and Cancer* 53: 162-167 (2009)

61. Kellner O, Schmoll H-J. *Zentralvenöse Zugänge für die Tumorthherapie*. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Auflage, 1149-1161. Springer: Berlin Heidelberg New York (2006).
62. Kendall M. *A New Measure of Rank Correlation*. *Biometrika* 30: 81-89 (1938)
63. Khattab T, Felimban S, Fryer C, Abutaleb A, Helali A. *Paediatric oncology admission to paediatric intensive care unit: A 4 year experience*. *HAEMA* 8: 430-435 (2005)
64. Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. *Predicting asparaginase-associated pancreatitis*. *Pediatric Blood and Cancer* 49: 634-639 (2007)
65. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology*. 8. Auflage. Saunders Elsevier: Philadelphia (2007).
66. Larson RA, Anastasi J. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation, Diagnosis and Classification*. In: Estey EH, Faderl SH, Kantarjian HM (Hrsg). *Acute Leukemias*. 1. Auflage, 109-118. Springer: Berlin Heidelberg New York (2008).
67. Laugel V, Escande B, Entz-Werle N, Mazingue F, Ferster A, Bertrand Y, Missud F, Lutz P. *Severe acute pancreatitis in children receiving asparaginase: Multicenter retrospective study*. *Pancréatites aiguës sévères à l'asparaginase chez l'enfant: Étude rétrospective multicentrique* 12: 34-41 (2005)
68. Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N, Mackall CL, Chanock SJ. *Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 19: 399-417 (1997)
69. Lehrnbecher T, Laws HJ. *Infectious complications in pediatric cancer patients*. *Klinische Pädiatrie* 217: (2005)
70. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. *Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score [1]*. *Lancet* 367: 897 (2006)
71. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Wagner B, Hubert P, Martinot A, Lacroix J, Leclerc F. *Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children*. *CMAJ* 182: 1181-1187 (2010)
72. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, Proulx F, Lacroix J, Leclerc F. *Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: Use of two strategies*. *Medical Decision Making* 19: 399-410 (1999)
73. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger J, Hubert P, Lacroix J, Leclerc F. *Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: Prospective, observational, multicentre study*. *Lancet* 362: 192-197 (2003)

74. Lex C, Körholz D, Kohlmüller B, Bönig H, Willers R, Kramm CM, Göbel U. *Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma - A rationale for tailored supportive care*. Supportive Care in Cancer 9: 514-521 (2001)
75. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. *Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis*. Pediatric Blood and Cancer 45: 10-15 (2005)
76. Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, Kaji H, Egawa T, Chayama K, Morishima T, Kitamura Y, Sendo T, Gomita Y, Teshima D. *Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 46: 584-590 (2008)
77. Mantel N. *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration*. Cancer Chemotherapy Reports 50: 163-170 (1966)
78. Mattano LA, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. *Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: A report from the Children's Cancer Group*. Journal of Clinical Oncology 18: 3262-3272 (2000)
79. Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS, Finklestein JZ, Sather HN, Reaman GH, Bleyer WA, Hammond GD. *The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Clinical Oncology 6: 1425-1432 (1988)
80. McFadden D. *Conditional logit analysis of qualitative choice behavior*. In: Zarembka P (Hrsg). *Frontiers of econometrics*, 105-142. Academic Press: New York (1973).
81. Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N, Gortner L. *Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: A novel risk score?* European Journal of Pediatrics 164: 563-567 (2005)
82. Mitchell LG, Heinz Sutor A, Andrew M. *Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: Coagulopathy induced by disease and treatment*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 21: 390-401 (1995)
83. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Löning L, Beier R, Ludwig WD, Ratei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Niethammer D, Riehm H, Schrappe M. *Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: Treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95*. Blood 111: 4477-4489 (2008)
84. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe

- M. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24: 265-284 (2010)
85. Muwakkit S, Saab R, Yazbeck N, Samia L, Abboud MR. *L-asparaginase-induced pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia: Is allopurinol protective*. *Pediatric Hematology and Oncology* 27: 496-501 (2010)
86. Nieto AF, Doty DB. *Superior vena cava obstruction: Clinical syndrome, etiology, and treatment*. *Current Problems in Cancer* 10: 441-484 (1986)
87. Nur S, Anwar M, Saleem M, Ahmad PA. *Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis*. *European Journal of Haematology* 55: 78-82 (1995)
88. Parsons SJ, Tomas K, Wensley DF. *Outcome and predictors of mortality in pediatric oncology patients requiring intensive care*. *Journal of Intensive Care Medicine* 16: 29-34 (2001)
89. Pearson K. *On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables that is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling*. *Philosophical Magazine*, 50: 157-175 (1900)
90. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. *Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations*. *Annals of Oncology* 20: (2009)
91. Peto R, Peto J. *Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures*. *Journal of the Royal Statistical Society* 135: 185-207 (1972)
92. Pizzo PA. *Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient*. *Journal of Pediatrics* 98: 341-354 (1981)
93. Pizzo PA. *Drug therapy: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia*. *New England Journal of Medicine* 328: 1323-1331 (1993)
94. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. *Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes*. *Medicine* 61: 153-165 (1982)
95. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. *PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score*. *Critical Care Medicine* 24: 743-752 (1996)
96. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. *Pediatric risk of mortality (PRISM) score*. *Critical Care Medicine* 16: 1110-1116 (1988)
97. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, McCarthy LJ. *Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: A review of pathophysiology, clinical presentation and management*. *Leukemia and Lymphoma* 39: 1-18 (2000)

98. Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, Gaboury I, Menon K. *The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock*. Pediatric Blood and Cancer 51: 584-588 (2008)
99. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, Fink FM, Meister B, Schmitt K, Haas OA, Gadner H, Mann G. *Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group*. Leukemia 23: 1264-1269 (2009)
100. Pui C-H. *Acute lymphoblastic leukemia*. In: Pui C-H (Hrsg). *Childhood Leukemias*. 2. Auflage, 439-472. Cambridge University Press: New York (2006).
101. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV. *Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation*. New England Journal of Medicine 360: 2730-2741 (2009)
102. Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, Walsh TJ. *Pneumocystis pneumonia in children*. Paediatric respiratory reviews 10: 192-198 (2009)
103. Rahiala J, Perkkiö M, Riikonen P. *Infections occurring during the courses of anticancer chemotherapy in children with all: A retrospective analysis of 59 patients*. Pediatric Hematology and Oncology 15: 165-174 (1998)
104. Randle Jr CJ, Frankel LR, Amylon MD. *Identifying early predictors of mortality in pediatric patients with acute leukemia and pneumonia*. Chest 109: 457-461 (1996)
105. Ribeiro RC, Pui CH. *The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia*. Journal of Clinical Oncology 4: 1212-1218 (1986)
106. Riehm H, Gadner H, Henze G, Langermann HJ, Odenwald E. *The Berlin Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy Study, 1970-1976*. American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2: 299-306 (1980)
107. Riehm H, Reiter A, Schrappe M. *The in vivo response to corticosteroid therapy as an additional prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia (therapy study ALL-BFM 83)*. Klinische Pädiatrie 199: 151-160 (1987)
108. Ritter J, Möricke A, Riehm H, Schrappe M. *Akute lymphoblastische Leukämie*. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Auflage, 5404-5426. Springer: Berlin Heidelberg New York (2006).
109. Ruggiero A, Attinà G, Piastra M, Maurizi P, Mastrangelo S, Pietrini D, Riccardi R. *Severe hyperleukocytosis and multifocal intracranial haemorrhage: Not always a fatal outcome*. International Journal of Hematology 90: 87-90 (2009)
110. Ruttimann UE, Pollack MM. *Objective assessment of changing mortality risks in pediatric intensive care unit patients*. Critical Care Medicine 19: 474-483 (1991)

111. Sahu S, Saika S, Pai SK, Advani SH. *L-asparaginase (Leunase) induced pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatric Hematology and Oncology 15: 533-538 (1998)
112. Schleucher N, Schmoll H-J, Harstrick A. *Obere Einflußstauung – Vena-cava-superior-Syndrom (VCSS)*. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Auflage, 1134-1138. Springer: Berlin Heidelberg New York (2006).
113. Schleucher N, Schmoll H-J, Harstrick A. *Tumorlysesyndrom*. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg). *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Auflage, 1114-1117. Springer: Berlin Heidelberg New York (2006).
114. Schrappe M. ALL-BFM-Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie. Universität Kiel, 2005. http://www.uni-kiel.de/all-studie/All_intro.htm [Stand: 13.9.2010];
115. Schrappe M, Harbott J, Riehm H. *Akute lymphoblastische Leukämien*. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, et al. (Hrsg). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. 1. Auflage, 656-679. Springer: Berlin Heidelberg New York (2006).
116. Schrappe M, Nachman J, Hunger S, Schmiegelow K, Conter V, Masera G, Pieters R, Pui CH. *Editorial: Educational symposium on long-term results of large prospective clinical trials for childhood acute lymphoblastic leukemia (1985-2000)*. Leukemia 24: 253-254 (2010)
117. Schrappe M, Reiter A, Harbott J, Zimmermann M, Henze G, Boos J, Gadner H, Ludwig WD, Riehm H. *Improved risk-adapted treatment of childhood ALL with a new stratification system based on early response, genetics, age, and WBC: First interim analysis of trial ALL-BFM 95*. Blood 98: (2001)
118. Scully C, Sonis S, Diz PD. *Oral mucositis*. Oral Diseases 12: 229-241 (2006)
119. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS*. Clinical Infectious Diseases 17: (1993)
120. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ, Kramer MH. *Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: Results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland*. BMC Infectious Diseases 8: (2008)
121. Sivan Y, Schwartz PH, Schonfeld T, Cohen IJ, Newth CJL. *Outcome of oncology patients in the pediatric intensive care unit*. Intensive Care Medicine 17: 11-15 (1991)
122. Sutor AH, Mall V, Thomas KB. *Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol*. Klinische Pädiatrie 211: 201-204 (1999)

123. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, Rajasekaran S, Woodard P, Morrison RR, Howard SC, Fiser RT, Schmidt JE, Sillos EM. *Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation*. *Pediatric Critical Care Medicine* 9: 270-277 (2008)
124. Tilford JM. *Differences in pediatric ICU mortality risk over time*. *Critical Care Medicine* 26: 1737-1743 (1998)
125. Tornebohm E, Blomback M, Lockner D, Egberg N, Paul C. *Bleeding complications and coagulopathy in acute leukaemia*. *Leukemia Research* 16: 1041-1048 (1992)
126. Tornebohm E, Lockner D, Paul C. *A retrospective analysis of bleeding complications in 438 patients with acute leukaemia during the years 1972-1991*. *European Journal of Haematology* 50: 160-167 (1993)
127. Treepongkaruna S, Thongpak N, Pakakasama S, Pienvichit P, Sirachainan N, Hongeng S. *Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 31: 812-815 (2009)
128. Van Veen A, Karstens A, Van Der Hoek ACJ, Tibboel D, Hählen K, Van Der Voort E. *The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit*. *Intensive Care Medicine* 22: 237-241 (1996)
129. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I. *Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: A prospective national survey*. *Intensive Care Medicine* 34: 1690-1697 (2008)

7. Anhang

7.1. Anhang I: PRISM III Score Erfassungsbogen

PRISM III			
CARDIOVASCULAR/NEUROLOGIC VITAL SIGNS (1-6)			
Systolic Blood Pressure (mm Hg)		Heart Rate (beats per minute)	
Measurement	_____	Measurement	_____
	<u>Score=3</u>	<u>Score=7</u>	
Neonate	40-55	< 40	Neonate
Infant	45-65	< 45	Neonate
Child	55-75	< 55	Infant
Adolescent	65-85	< 65	Child
			Adolescent
			145-155
			> 155
Temperature		Pupillary Reflexes	
Measurement	_____	Measurement	_____
	<u>Score=3</u>		<u>Score=7</u>
All Ages	< 33 °C (91.4 °F)	All Ages	One fixed,
	or > 40.0 °C (104.0 °F)		Both fixed
			one reactive
Mental Status			
Measurement	_____		
	<u>Score=5</u>		
All Ages	Stupor/Coma (GCS < 8)		
ACID-BASE/BLOOD GASES (1,2,7,8)			
Acidosis (Total CO₂ (mmol/L) or pH)		Total CO₂ (mmol/L)	
Measurement	_____	Measurement	_____
	<u>Score=2</u>	<u>Score=6</u>	
All Ages	pH 7.0-7.28	pH < 7.0	All Ages
	or total CO ₂ 5-16.9	or total CO ₂ < 5	Score=4
			> 34.0
pH		PaO₂ (mm Hg)	
Measurement	_____	Measurement	_____
	<u>Score=2</u>	<u>Score=3</u>	<u>Score=6</u>
All Ages	7.48-7.55	> 7.55	All Ages
			42.0-49.9
			< 42.0
PCO₂ (mm Hg)			
Measurement	_____		
	<u>Score=1</u>	<u>Score=3</u>	
All Ages	50.0-75.0	> 75.0	
CHEMISTRY TESTS (1,2,9)			
Glucose		Potassium (mmol/L)	
Measurement	_____	Measurement	_____
	<u>Score=2</u>	<u>Score=3</u>	
All ages	> 200 mg/dL or > 11.0 mmol/L	All ages	> 6.9

Creatinine		Blood Urea Nitrogen (BUN)	
Measurement _____		Measurement _____	
	<u>Score = 2</u>		<u>Score = 3</u>
Neonate	> 0.85 mg/dL or > 75 μ mol/L	Neonate	> 11.9 mg/dL or > 4.3 mmol/L
Infant	> 0.90 mg/dL or > 80 μ mol/L	All Other Ages	> 14.9 mg/dL or > 5.4 mmol/L
Child	> 0.90 mg/dL or > 80 μ mol/L		
Adolescent	> 1.30 mg/dL or > 115 μ mol/L		
HEMATOLOGY TESTS (1,2)			
White Blood Cell Count (cells/mm³)		Prothrombin Time (PT) or Partial Thromboplastin Time (PTT) (seconds)	
Measurement _____		Measurement _____	
	<u>Score = 4</u>		<u>Score = 3</u>
All ages	< 3,000	Neonate	PT > 22.0 or PTT > 85.0
		All Other Ages	PT > 22.0 or PTT > 57.0
Platelet Count (cells/mm³)			
Measurement _____			
	<u>Score = 2</u>	<u>Score = 4</u>	<u>Score = 5</u>
All ages	100,000-200,00	50,000-99,999	< 50,000
TOTAL PRISM III SCORE _____			
OTHER FACTORS (10)			
<input type="checkbox"/> nonoperative CV disease <input type="checkbox"/> chromosomal anomaly <input type="checkbox"/> cancer <input type="checkbox"/> previous PICU admission <input type="checkbox"/> Pre-ICU CPR <input type="checkbox"/> post-operative <input type="checkbox"/> acute diabetes (eg DKA) <input type="checkbox"/> admission from inpatient unit(exclude post-operative patients)			
Notes:			
1. PRISM III mortality risk equations are available for the first 12 hours and the first 24 hours of PICU care.			
2. General: Use the highest and/or the lowest values for scoring. When there are both low and high ranges, PRISM III points may be assigned for the low and the high ranges. Readmissions are included as separate patients. Exclude admissions routinely cared for in other hospital locations, staying in the PICU < 2 hours; and those admitted in continuous CPR who do not achieve stable vital signs for \geq 2 hours. Deaths occurring in the OR are included only if the operation occurred during the PICU stay and was a therapy for the illness requiring PICU care. Terminally ill patients transferred from the PICU for "comfort care" are included as PICU patients for the 24 hours following PICU discharge or, if receiving technologic support, until 24 hours after the technologic support is discontinued. Ages: Neonate = 0 - <1 month; Infant = \geq 1 month - 12 months; Child = \geq 12 months - 144 months; Adolescent >144 months.			
3. Heart Rate: Do not assess during crying or iatrogenic agitation.			
4. Temperature: Use rectal, oral, blood, or axillary temperatures.			
5. Pupillary Reflexes: Nonreactive pupils must be >3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation.			
6. Mental Status: Include only patients with known or suspected, acute CNS disease. Do not assess within 2 hours of sedation, paralysis, or anesthesia. If there is constant paralysis and/or sedation, use the time period without sedation, paralysis, or anesthesia closest to the PICU admission for scoring. Stupor/coma is defined as GCS score < 8 or stupor/coma using other mental status scales.			
7. Acid-Base: Use calculated bicarbonate values from blood gases only if total CO ₂ is not measured routinely. pH and PCO ₂ may be measured from arterial, capillary, or venous sites.			
8. PaO ₂ : Use arterial measurements only.			
9. Whole Blood Corrections: Whole blood measurements should be increased as follows: glucose - 10%; sodium - 3 mmol/L; potassium - 0.4 mmol/L. (Pediatric Reference Ranges, Soldin SJ, Hicks JM eds, AACCC Press, Washington, D.C., 1995).			
10. Nonoperative CV disease includes acute cardiac and vascular conditions as the primary reasons for admission. Cancer and chromosomal anomalies are acute or chronic. Previous PICU admission and pre-PICU CPR refer to the current hospital admission. CPR requires cardiac massage. Post-operative is the initial 24 hours following an OR surgical procedure. Catheterizations are not post-operative. Acute diabetes includes acute manifestation of diabetes (e.g. DKA) as the primary reason for PICU admission. Admission from routine care area includes all inpatient locations except the operating or recovery rooms.			

Abbildung 5: Paediatric Risk of Mortality III (PRISM III) Score. Erfassungsbogen mit Erläuterungen, übernommen aus Pollack et al. [95].

Abkürzungen in der Abbildung: Eingeklammerte Zahlen beziehen sich auf die Erläuterungen. CV: cardiovascular, PICU: paediatric intensive care unit, ICU: intensive care unit, CPR: cardiopulmonary resuscitation, DKA: diabetic ketoacidosis, CNS: central nervous system, GCS: Glasgow Coma Scale, OR: operating room.

7.2. Anhang II: PELOD Score Erfassungsbogen

	Scoring system			
	0	1	10	20
Organ dysfunction and variable				
Neurological*				
Glasgow coma score	12–15 and	7–11	4–6 or	3
Pupillary reactions	Both reactive	NA	Both fixed	NA
Cardiovascular†				
Heart rate (beats/min)				
<12 years	≤195	NA	>195	NA
≥12 years	≤150 and	NA	>150 or	NA
Systolic blood pressure (mm Hg)				
<1 month	>65	NA	35–65	<35
1 month–1 year‡	>75	NA	35–75	<35
1–12 years‡	>85	NA	45–85	<45
≥12 years	>95	NA	55–95	<55
Renal				
Creatinine (μmol/L)				
<7 days	<140	NA	≥140	NA
7 days–1 year‡	<55	NA	≥55	NA
1–12 years‡	<100	NA	≥100	NA
≥12 years	<140	NA	≥140	NA
Respiratory§				
PaO ₂ (kPa)/FIO ₂ ratio	>9.3 and	NA	≤9.3 or	NA
PaCO ₂ (kPa)	≤11.7 and	NA	>11.7	NA
Mechanical ventilation§	No ventilation	Ventilation	NA	NA
Haematological				
White blood cell count (×10 ⁹ /L)	≥4.5 and	1.5–4.4 or	<1.5	NA
Platelets (×10 ⁹ /L)	≥35	<35	NA	NA
Hepatic				
Aspartate transaminase (IU/L)	<950 and	≥950 or	NA	NA
Prothrombin time¶ (or INR)	>60 (<1.40)	≤60 (≥1.40)	NA	NA

PaO₂=arterial oxygen pressure. FIO₂=fraction of inspired oxygen. PaCO₂=arterial carbon dioxide pressure. INR=international normalised ratio. *Glasgow coma score: use lowest value. If patient is sedated, record estimated Glasgow coma score before sedation. Assess patient only with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: non-reactive pupils must be >3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation. †Heart rate and systolic blood pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation. ‡Strictly less than. §PaO₂: use arterial measurement only. ¶Percentage of activity. PaO₂/FIO₂ ratio, which cannot be assessed in patients with intracardiac shunts, is considered as normal in children with cyanotic heart disease. PaCO₂ may be measured from arterial, capillary, or venous samples. Mechanical ventilation: the use of mask ventilation is not counted as mechanical ventilation.

Abbildung 6: Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) Score. Erfassungsbogen und Erläuterungen, übernommen aus Leteurtre et al. [73]

Abkürzungen in der Abbildung: PaO₂: arterieller Sauerstoff-Partialdruck, Fi O₂: inspiratorische Sauerstoff-Fraktion, PaCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, INR: international normalized ratio, NA: Not Applicable, nicht anwendbar.

7.3. Anhang III: Stichprobenvergleich

Tabelle 11: Vergleich der Patientengruppe mit vorliegendem Arztbrief mit der Gruppe ohne vorliegenden Arztbrief und der Gesamtstudiengruppe, modifiziert nach Mörnicke et al. [83]

Variable	Gruppe ohne vorliegenden Arztbrief		Gruppe mit vorliegenden Arztbrief		Gesamtstudien- gruppe	
	n	%	n	%	n	%
Gesamtzahl	987	100	1182	100	2169	100
Geschlecht						
Männlich	563	57,0	663	56,1	1226	56,5
Weiblich	424	43,0	519	43,9	943	43,5
Alter						
<1 Jahr	16	1,6	18	1,5	34	1,6
≥1 - <6 Jahre	566	57,3	688	58,2	1255	57,9
≥6 - <10 Jahre	209	21,2	238	20,1	447	20,6
≥10 - <15 Jahre	160	16,2	180	15,2	340	15,7
≥15 Jahre	36	3,6	58	4,9	93	4,3
Immunphänotyp						
B-Linien ALL	832	87,6	966	85,6	1798	86,5
T-Linien ALL	117	12,3	160	14,2	277	13,3
andere	1	0,1	2	0,2	3	0,1
Initiale Leukozytenzahl						
<10000	489	49,5	582	49,2	1071	49,4
≥10000 - <20000	152	15,4	167	14,1	319	14,7
≥20000 - <50000	166	16,8	196	16,6	362	16,7
≥50000 - <100000	85	8,6	95	8,0	180	8,3
≥100000 - <200000	44	4,5	67	5,7	111	5,1
≥200000	51	5,2	75	6,3	126	5,8
Prednisolon-Response						
PGR	904	92,5	1059	90,5	1963	91,4
PPR	73	7,5	111	9,5	184	8,6
Initialer ZNS-Befall						
Positiv	25	2,5	39	3,3	64	3,0
Negativ	890	90,2	1058	89,5	1948	89,8
Fraglich	69	7,0	77	6,5	146	6,7

Abkürzungen in der Tabelle: ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie, ZNS: zentrales Nervensystem, PGR: Prednison good-response, PPR: Prednison poor-response.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die auf ganz verschiedene Weise zu dieser Promotionsarbeit beigetragen haben.

Für die stete Unterstützung möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Steinbach bedanken, der als Ideen- und Impulsgeber zu jeder Zeit voll und ganz hinter diesem Projekt stand.

Meinem treuen Weggefährten, dem Hansemann, danke ich für tapfere, knapp 6000 unfall- und pannenfreie Kilometer, für die heitere und unvergessliche Reise quer durch die Bundesrepublik und nicht zuletzt für die zweisame Bewältigung des großen Wagenrades.

„No man succeeds without a good woman behind him.“ (Harold Macmillan) – meiner Silke möchte ich für manch motivierende Worte, für ihre unerschöpfliche Geduld und für ihre liebe- und verständnisvolle Art herzlich danken.

Der ALL-BFM Studienzentrale in Kiel und besonders Frau Dr. Möricke danke ich für die Bereitstellung wichtiger Rohdaten, den umfassenden Einblick in das Archiv der Studienzentrale und die stets hilfsbereite und freundliche Kooperation.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Zimmermann bedanken, der freundlicherweise einen Teil der statistischen Auswertung übernommen hat.

Ein ‚herzliches Dankeschön‘ gilt allen an dieser Arbeit beteiligten Kliniken bzw. deren für die Kinderonkologie verantwortlichen ÄrztInnen und DokumentarInnen. Ohne die großzügige Genehmigung und reibungslose Organisation der Akteneinsicht vor Ort wäre ein solch umfangreiches Projekt nicht möglich gewesen.

Schließlich danke ich Herrn PD Dr. Gruhn, Herrn Prof. Dr. Hummler und Herrn PD Dr. Schmid für ihre umgehende Bereitschaft, meine Arbeit zu begutachten.