

Intensivtherapie bei hämatologischen und onkologischen Patienten

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
6 Therapie	3
6.1 Therapiestruktur	3
6.1.1 Zeitpunkt der Verlegung auf die Intensivstation, Indikationen zur Verlegung und Screening auf Organdysfunktionen	4
6.2 Akutes respiratorisches Versagen (ARF)	4
6.2.1 Invasive und nicht-invasive Diagnostik bei akutem respiratorischem Versagen	5
6.2.2 Diagnostik und Therapie	5
6.3 Besondere Situationen	6
6.3.1 Palliative Betreuung und End-of-Life (auf der Intensivstation)	6
6.3.2 Interdisziplinäre Kommunikation und Weiterbildung	7
9 Literatur	8
15 Anschriften der Experten	9
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	9

Intensivtherapie bei hämatologischen und onkologischen Patienten

Stand: Juni 2020

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Michael Kiehl, Gernot Beutel, Peter Schellongowski

1 Zusammenfassung

In den vergangenen 20 Jahren hat sich die Prognose von Patienten mit malignen Erkrankungen auf der Intensivstation deutlich verbessert. Während 1999 noch Mortalitätsraten von 90% bei Patienten mit hämatologischen Malignomen und metastasierten soliden Tumoren berichtet wurden, liegt diese inzwischen bei <40% mit einer weiterhin zu erwartenden deutlichen Reduktion.

Ziel ist es, kritische Ereignisse frühzeitig zu erkennen und den Patienten rechtzeitig auf die Intensivstation zu verlegen.

Die Leitlinie ‚Intensivtherapie bei hämatologischen und onkologischen Patienten‘ wurde von der Arbeitsgemeinschaft „Intensivtherapie“ der DGHO erstellt [1]. Grundlagen sind eine systematische Literaturrecherche, die einheitliche Bewertung der Evidenzstärke und ein Konsensfindungsprozess. Das vorliegende Manuskript ist die Zusammenfassung für Onkopedia.

2 Grundlagen

Die Leitlinien beruhen auf einer systematischen Literaturrecherche und einer einheitlichen Bewertung der Empfehlungsstärke, Qualität der Evidenz und dem Index für Evidenzqualität Grad II in Leitlinien der AGIHO [1].

Infektionen tragen wesentlich zu Morbidität und Mortalität bei Krebspatienten bei, als Komplikationen einer immunsuppressiven Therapie oder indem sie die Durchführung einer wirksamen Therapie verzögern. Neben der prophylaktischen Therapie [3] stellen Impfungen eine wirksame Vorbeugung dar. Die Leitlinien beruhen auf einer systematischen Literaturrecherche und einer einheitlichen Bewertung der Empfehlungsstärke ([Tabelle 1](#)) und Qualität der Evidenz ([Tabelle 2](#), [Tabelle 3](#)) nach den Kategorien der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).

Tabelle 1: Stärke der Empfehlung in Leitlinien der AGIHO

Klassifikation, Grad	Definition
A	Starke Empfehlung
B	Moderate Empfehlung
C	Schwache Empfehlung
D	Empfehlung gegen den Einsatz

Tabelle 2: Qualität der Evidenz in Leitlinien der AGIHO

Klassifikation, Grad	Definition
I	<ul style="list-style-type: none"> Ergebnisse aus ≥ 1 gut geplanten, randomisierten klinischen Studie
II	<ul style="list-style-type: none"> Ergebnisse aus ≥ 1 gut geplanten klinischen Studie, ohne Randomisation; aus Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien (möglichst aus > 1 Zentrum); dramatische Ergebnisse aus nicht - kontrollierten Studien
III	<ul style="list-style-type: none"> Basierend auf Meinungen angesehener Experten, auf klinischer Erfahrung, auf deskriptiven Fallstudien oder auf Berichten von Expertengruppen

Tabelle 3: Qualität der Evidenz in Leitlinien der AGIHO

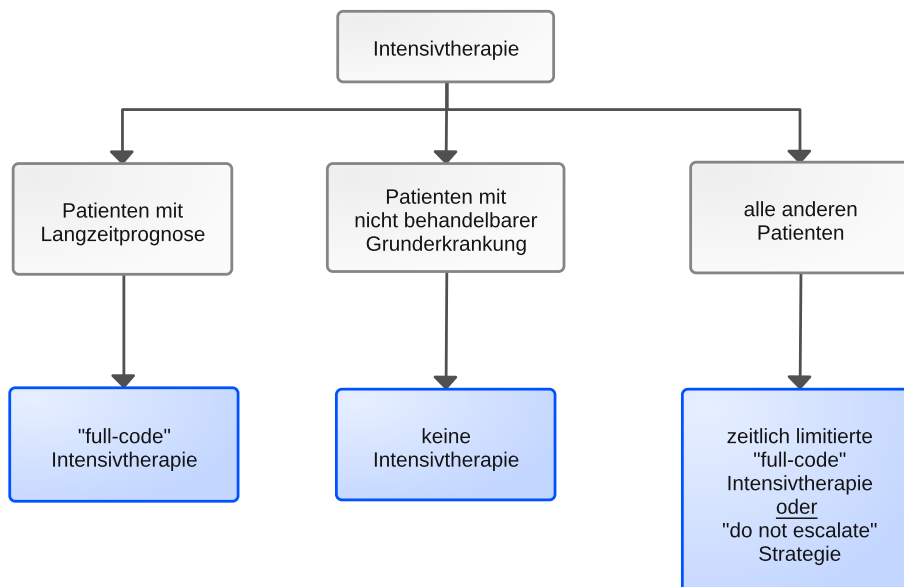
Index (nur für Evidenzqualität Grad II, siehe Tabelle 2)	Definition
r	Metaanalyse oder systematische Übersicht kontrollierter, randomisierter Studien
t	Evidenztransfer, d. h. Ergebnisse unterschiedlicher Patientenkohorten oder von Patienten mit ähnlichem Immunstatus
h	Vergleichsgruppe ist eine historische Kontrolle.
u	nicht-kontrollierte klinische Studie
a	Abstract, publiziert bei einem internationalen Treffen

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Eine nicht-limitierte ICU Behandlung ("Full-code" Management) sollte allen kritisch kranken Krebspatienten angeboten werden, wenn die Prognose des zugrundeliegenden Malignoms mit einem Langzeitüberleben kompatibel ist (A-IIu), siehe [Abbildung 1](#)

Abbildung 1: Algorithmus für Einleitung einer nicht-limitierten ICU Behandlung („Full-code Management)



Diese Empfehlung gilt ausschließlich für Patienten, deren momentaner Zustand durch intensivmedizinische Maßnahmen verbessert werden kann und deren Alter sowie Komorbiditäten keine Kontraindikation für eine therapeutische Eskalation darstellen. Typischerweise trifft sie auf Patienten mit kurativen Therapieansätzen, Patienten in Remission, sowie Patienten mit nicht kurativ behandelbaren Erkrankungen und substanzieller Lebenserwartung zu.

Eine prospektive Studie konnte bei Patienten mit „intermediärer“ hämatologischer / onkologischer Prognose (nicht-palliativ, nicht-bettlägerig, aber auch kein Erfüllen der o.g. Full-Code Kriterien) zeigen, dass neu aufgetretene Organversagen (erst) ab Tag fünf mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert waren. Ein Abwarten der Evolution dieser Patienten über die ersten sechs Tage des ICU Aufenthaltes erscheint daher ein adäquates Vorgehen vor Effektuierung allfälliger Therapielimitierungen zu sein [2]. Weitere Studien zeigen jedoch bei Patienten mit ungünstiger hämatologischer / onkologischer Prognose, dass die optimale Dauer eines allfälligen ICU-Trials in Abhängigkeit diverser Variablen bei Patienten mit hämatologischen und soliden Krebserkrankungen deutlich variieren dürfte und daher nicht pauschal festgelegt werden sollte [3].

6.1.1 Zeitpunkt der Verlegung auf die Intensivstation, Indikationen zur Verlegung und Screening auf Organdysfunktionen

Zahlreiche Beobachtungsstudien zeigen, dass das Überleben von Krebspatienten mit septischen und respiratorischen Komplikationen im Falle früher ICU-Aufnahmen deutlich verbessert erscheint [4, 5]. Das frühe Erkennen einer potentiell kritischen Verschlechterung ist daher entscheidend. Severity-of-Illness Scores (z.B. APACHE, SAPS, MODS, etc.) können lediglich zur Charakterisierung der Krankheitsschwere von *Patientenkohorten* herangezogen werden, sollten aber nicht für Therapieentscheidungen in Einzelfällen verwendet werden.

Nach den Daten der französisch-belgischen Gruppe führt die Verlegung innerhalb von 24 Stunden zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose [6]. Dies gilt für alle Patienten mit manifestem oder drohendem Organversagen. Das tägliche Screening auf Zeichen einer Sepsis oder Organdysfunktion ist für die adäquate Triage wesentlich.

6.2 Akutes respiratorisches Versagen (ARF)

Das Auftreten eines ARFs bei Krebspatienten hat erhebliche prognostische Relevanz, vor allem im Fall einer erforderlichen Beatmungstherapie. Eine möglichst effektive und somit umfassende Diagnostik ist somit von größter Relevanz [7] und sollte den Start einer adäquaten Therapie, inklusive prompter Antibiotikagabe im Falle einer vermuteten Infektion, keinesfalls verzögern.

Empfehlungen zur Diagnostik und zu Beatmungsstrategien sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Diagnostik und Beatmungsstrategien

Intervention	Parameter	Empfehlung	SoR ¹	QoE ²
Diagnostik	Zeitpunkt	Die Diagnostik darf den Start der ARF - Therapie und ggf. antibiotischen Therapie nicht verzögern	A	III
	Bildgebung	Thorax CT ist obligat	A	III _t
	Bronchoskopie / BAL	Bronchoskopie und BAL früh nach ICU Aufnahme	A	I
Beatmungsstrategie	Intubationskriterien	Falls NIV ³ oder HFNO ⁴ durchgeführt wird, Kontraindikationen und vordefinierte Intubationskriterien müssen definiert sein	A	III _u
	Durchführung	NIV und HFNO sollten bei diesen Patienten nicht auf der Normal-Station durchgeführt werden.	B	III

Legende:

¹ SoR = Strength of recommendationm siehe [Tabelle 1](#); ² QoE = quality of evidence, siehe [Tabelle 2](#) und [Tabelle 3](#); ³ NIV - nicht-invasive Beatmung; HFNO - High-Flow Nasal Oxygen

6.2.1 Invasive und nicht-invasive Diagnostik bei akutem respiratorischem Versagen

Empfehlungen zur invasiven und nicht-invasiven Diagnostik sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 5: Invasive und nicht-invasive Diagnostik bei akutem respiratorischem Versagen

Diagnostik	Spezifizierung
Blutkulturen	<ul style="list-style-type: none"> • Immer
Multislice oder high-resolution Computertomographie der Lunge, MRT wenn CT nicht durchführbar	<ul style="list-style-type: none"> • Immer
Echokardiographie	<ul style="list-style-type: none"> • bei kardialer Anamnese oder Klinik
Sputum - Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterien • Pilze • Mycobacterien
Induziertes Sputum	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumocystis jiroveci (PjP)
Nasopharyngeales Aspirat	<ul style="list-style-type: none"> • RSV, Influenza, SARS-CoV 2
Polymerase chain reaction (PCR) aus dem Blut	<ul style="list-style-type: none"> • Herpesviren • Cytomegalovirus • Epstein-Barr Virus
Aspergillus Galactomannan	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive Mykose
Serologische Testung	<ul style="list-style-type: none"> • Chlamydia pneumoniae • Mycoplasma pneumoniae • Legionella pneumophila
Urin Antigen - Test	<ul style="list-style-type: none"> • Legionella pneumophila • Streptococcus pneumoniae
BAL	<ul style="list-style-type: none"> • Zytospin-Zytologie inclusive Giemsa- und Gram - Färbung • mikrobiologische Kulturen (quantitative oder semi-quantitative) inkl. Legionellen, Mycobaterien und Pilze/Hefen • (Calcofluor Färbung) • PCR for Pneumocystis jirovecii (quantitativ, wenn möglich) • Pneumocystis jirovecii (IF) • Aspergillus Antigen (Galactomannan ELISA) • Mycobacterium tuberculosis PCR, atypische Mycobacterien
BAL (optional)	<ul style="list-style-type: none"> • PCR für CMV, RSV, Influenza A/B, Parainfluenza, Metapneumovirus, Adenoviren, VZV • Aspergillus Antigen (Galactomannan ELISA; ODI (optical density index): 1.0); Panfungal - oder Aspergillus/Mucormyceten PCR

6.2.2 Diagnostik und Therapie

Allgemeine Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie sind in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Diagnostik und Therapie

Intention	Situation	SoR ¹	QoE ²
Mortalitätsreduktion	Enge Kooperation zwischen Intensivmediziner, Hämato-Onkologen und Infektiologen	A	II _t
Infektionsprevention	Fortsetzung der prophylaktischen antiviralen, antibakteriellen und antifungalen Therapie, ggf. Umstellung auf therapeutische Dosen oder Abbruch bei inakzeptabler Toxizität	A	II _t
Infektionsprevention	Immunisierung nach Leitlinien, siehe Onkopedia Impfungen	B	III
Therapie	Therapie der Sepsis nach Leitlinie, siehe Onkopedia Sepsis	A	II _t
Antiinfektiöse Therapie	Therapie entsprechend der Leitlinien, siehe Onkopedia Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten - Übersicht	A	II _{tr}
Mortalitätsreduktion	Kein routinemäßiger Einsatz von G-CSF in neutropenischen Patienten mit Lungeninfiraten	A	II _t
Mortalitätsreduktion	G-CSF nur in selektionierten Patienten nach Leitlinien, siehe Onkopedia Prophylaxe infektiöser Komplikationen durch Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren	A	II _t

Legende:

¹ SoR = Strength of recommendation siehe [Tabelle 1](#); ² QoE = quality of evidence, siehe [Tabelle 2](#) und [Tabelle 3](#);

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Palliative Betreuung und End-of-Life (auf der Intensivstation)

Die Prinzipien der palliativen Versorgung und das End-of-Life (EOL) Management unterscheiden sich nicht grundsätzlich zwischen Patienten mit und ohne maligne Grunderkrankungen. Folgende Aspekte können Behandlungsentscheidungen und Therapieziele im Verlauf beeinflussen [8]:

- Patientenwunsch
- progredientes (Multi-) Organversagen trotz maximalen Intensivmanagements
- ein rapides Fortschreiten der Krebserkrankung ohne weitere Therapieoptionen

Diese Themen müssen regelmäßig interdisziplinär diskutiert werden. Bei Krebspatienten, die auf einer ICU aufgenommen werden, können der momentane Therapiestatus sowie die Prognose dem ICU-Team unter Umständen nicht bekannt sein.

Deshalb wird die Konsultation des behandelnden Onkologen dringend empfohlen, um die relevanten prognostischen Informationen zu erhalten (A-III).

Ein Großteil der End-of-Life-Entscheidungen wird zu spät getroffen. Die frühzeitige Integration eines Palliativ-Teams führt bei hospitalisierten Patienten mit Erkrankungen mit stark limitierter Lebenserwartung zu selteneren ICU-Aufnahmen (A-I; [9]). Außerdem führt die frühe Miteinbeziehung von Palliativmedizinern zu kürzeren Intensivstations- und Krankenhausliegedauern (A-II_t; [10]).

Prinzipien der Palliativbehandlung bei diesen Patienten sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7: Prinzipien der Palliativbehandlung in der Intensivtherapie

Empfehlungen	SoR ¹	QoE ²
Prinzipien der Palliativbehandlung und der EOL Entscheidungen unterscheiden sich nicht zwischen Patienten mit und ohne maligne Erkrankung	A	II _t
Der Hämatologe/Onkologe soll früh in die Entscheidungsfindung eingebunden werden	A	II _t
Die frühe Einbindung eines Palliativ Care Teams führt zu geringerer ICU Verlegung	A	I
Palliativ care Besprechungen verkürzen den ICU Aufenthalt und die Hospitalisationsdauer	A	II _t

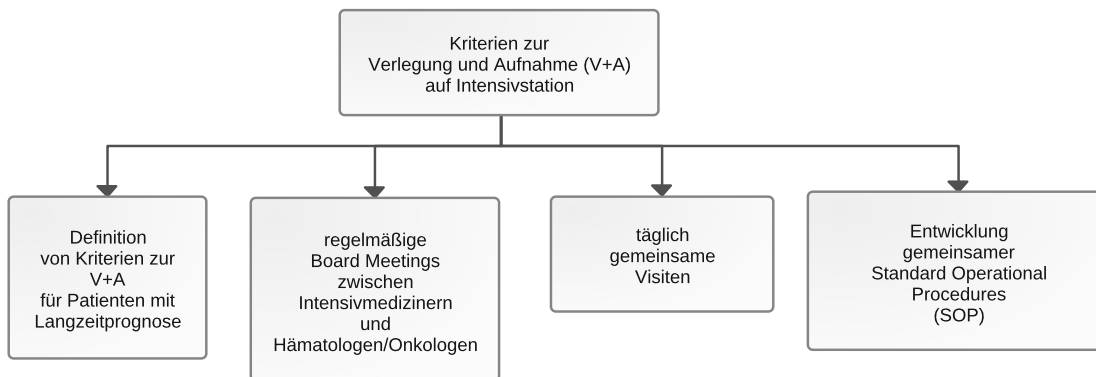
Legende:

¹ SoR = Strength of recommendationm siehe [Tabelle 1](#); ² QoE = quality of evidence, siehe [Tabelle 2](#) und [Tabelle 3](#);

6.3.2 Interdisziplinäre Kommunikation und Weiterbildung

Für den Rückgang der Mortalität kritisch kranker ICU-Krebspatienten dürften sowohl allgemeine Verbesserungen im ICU-Management, Fortschritte bei krebspezifischen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, als auch verbesserte Aufnahmekriterien unter Berücksichtigung der hämatologischen / onkologischen Prognose verantwortlich sein [11, 12], siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Algorithmus für Einleitung einer nicht-limitierten ICU Behandlung („Full-code“ Management)



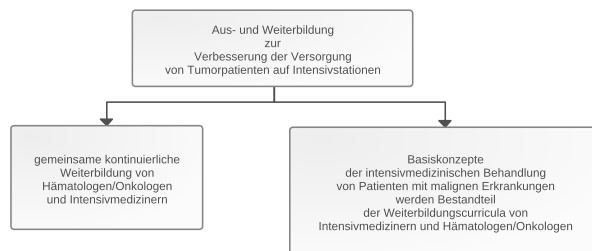
Eine brasilianische Studie zeigt einen unabhängigen Zusammenhang zwischen täglichen gemeinsamen Visiten von Hämatologen/Onkologen und Intensivmedizinern sowie der Anzahl an gemeinsamen Standard Operational Procedures (SOP) mit höheren Überlebensraten, sowie einem verbesserten Ressourcenmanagement [13]. Regelmäßige multidisziplinäre Visiten können außerdem mögliche therapeutische Konflikte reduzieren.

Weitere klinische Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl behandelter Krebspatienten auf einer ICU und niedrigeren Mortalitätsraten (Case-Volume Effekt; [14]).

Etliche spezifische Herausforderungen in der Versorgung kritisch kranker Krebspatienten ([Tabelle 5](#)) stellen die Notwendigkeit der Anerkennung und Entwicklung einer Subspezialisierung „Therapie kritisch kranker Krebspatienten“ in den Raum [15]. Alle kritisch kranken Krebspatienten, unabhängig von ihrer zugrunde liegenden Erkrankungen in spezialisierten Zentren zu behandeln, erscheint jedoch nicht möglich. Daher sollte die Behandlung von manchen, krebspezifischen Problemen, wie z.B. neutropenischer Sepsis, Teil der Routine von Intensivmedizinern werden. Im Falle einer erforderlichen Durchführung von Chemotherapie bei kritisch kranken ICU Patienten oder bei der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation sollte jedoch ein Transfer in ein spezialisiertes Zentrum diskutiert werden.

Die gemeinsame Weiterbildung von Intensivmedizinern und Hämatologen/Onkologen sollte ein integraler Bestandteil in der interdisziplinären Betreuung dieser Patienten werden, siehe [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Gemeinsame Weiterbildung von Intensivmedizinern und Hämatologen/Onkologen



9 Literatur

1. Kiehl MG, Beutel G, Boll B, Buchheidt D, Forkert R, Fuhrmann V, et al. Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol* 97:1271-1282, 2018. [DOI:10.1007/s00277-018-3312-y](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3312-y)
2. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G et al.: The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 35:808-814, 2007. [DOI:10.1097/01.CCM.0000256846.27192.7A](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000256846.27192.7A)
3. Shrimel MG, Ferket BS, Scott DJ et al.: Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients With Cancer: How Long Is Long Enough? *JAMA Oncol* 2:76-83, 2016. [DOI:10.1001/jamaoncol.2015.3336](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3336)
4. Mokart D, Lambert J, Schnell D et al.: Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma*. 54:1724-1729, 2013. [DOI:10.3109/10428194.2012.753446](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.753446)
5. Song JU, Suh GY, Park HY et al.: Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 38:1505-1513, 2012. [DOI:10.1007/s00134-012-2594-0](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2594-0)
6. Azoulay E, Mokart D, Pene F et al.: Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 31:2810-2818, 2013. [DOI:10.1200/JCO.2012.47.2365](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2365)
7. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M et al.: The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med* 43:1366-1382, 2017. [DOI:10.1007/s00134-017-4884-z](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z)
8. Sprung CLC, Cohen SL, Sjøkvist P et al.: End-of-Life Practices in European Intensive Care Units. *JAMA* 290: 790-797, 2003. [DOI:10.1001/jama.290.6.790](https://doi.org/10.1001/jama.290.6.790)
9. Gade G, Venohr I, Conner D et al.: Impact of an inpatient palliative care team: a randomized control trial. *J Palliat Med* 11:180-190, 2008. [DOI:10.1089/jpm.2007.0055](https://doi.org/10.1089/jpm.2007.0055)
10. Braus N, Campbell TC, Kwekkeboom KL et al.: Prospective study of a proactive palliative care rounding intervention in a medical ICU. *Intensive Care Med* 42:54-62, 2016. [DOI:10.1007/s00134-015-4098-1](https://doi.org/10.1007/s00134-015-4098-1)
11. Azoulay E, Pene F, Darmon M et al.: Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev* 29: 359-367, 2015. [DOI:10.1016/j.blre.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.04.002)

12. Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P et al.: Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine-a narrative review. ESMO Open 1:e000018, 2016. DOI:10.1136/esmoopen-2015-000018
13. Soares M, Bozza FA, Azevedo LC et al.: Effects of Organizational Characteristics on Outcomes and Resource Use in Patients With Cancer Admitted to Intensive Care Units. J Clin Oncol 34:3315-3324, 2016. DOI:10.1200/JCO.2016.66.9549
14. Zuber B, Tran TC, Aegerter P et al.: Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. Crit Care Med 40: 55-62, 2012. DOI:10.1097/CCM.0b013e31822d74ba
15. Bergwelt-Baildon MH, Hallek MJ; Shimabukuro-Vornhagen AA; Kochanek M: CCC meets ICU: Redefining the role of critical care of cancer patients. BMC Cancer 10:612, 2010. DOI:10.1186/1471-2407-10-612

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Michael Kiehl

Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH
Medizinische Klinik I
Müllroser Chaussee 7
15236 Frankfurt (Oder)
michael.kiehl@klinikumffo.de

Dr. med. Gernot Beutel

Medizinische Hochschule Hannover
Hämatologie, Hämostaseologie,
Onkologie und Stammzelltransplantation
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Beutel.Gernot@mh-hannover.de

Assoc. Prof. PD Dr.med.univ. Peter Schellongowski

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
peter.schellongowski@meduniwien.ac.at

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).