

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21050> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bos, Monique Martina Elisabeth Maria

Title: Characteristics of critically ill cancer patients in the Netherlands

Issue Date: 2013-06-26

NEDERLANDSE SAMENVATTING, DISCUSSIE EN AANDACHTSPUNTEN VOOR DE TOEKOMST

CHAPTER 9

Samenvatting

De overleving van patiënten met kanker neemt vooral in ontwikkelde landen sterk toe, waarbij geschat wordt dat ongeveer twee derde van deze patiënten zeer lang leeft met of na de diagnose kanker [1, 2]. Verbetering van de therapeutische opties en de ontwikkeling van een agressievere en veelal multidisciplinaire aanpak van in opzet curatieve behandelingen liggen hieraan ten grondslag. De noodzaak van intensieve zorg voor deze populatie spreekt voor zich. Anticiperen op en behandeling van acute complicaties van anti-kanker therapie zijn in de laatste decaden veranderd en vooral geïntensiveerd. Dit betreft niet alleen de direct postoperatieve zorg van de grote oncologische chirurgie, maar ook het gebruik van orgaan-ondersteunende en vervangende maatregelen noodzakelijk bij uitgebreide infiltratie van een maligniteit in longen, nier of lever. Ook de directe toxiciteit van de lokale en systemische therapie kan hieraan debet zijn. Dit proefschrift betreft meerdere studies en analyses van de epidemiologie en effecten van intensive care (IC) opnames en behandelingen geassocieerd met een maligniteit en de therapie hiervoor. Hoofdstuk 2-5 beschrijven elk een specifieke groep kankerpatiënten opgenomen op de IC ten tijde van hun ziekte. In hoofdstuk 6 en 7 worden infectieuze complicaties van kanker en antikankerbehandelingen bestudeerd.

In **Hoofdstuk 2** bespreken we een kwantitatieve analyse van het opname patroon van kankerpatiënten op de IC, gestratificeerd naar type maligniteit. Het is een retrospectief onderzoek van volwassen kankerpatiënten over een periode van 5 jaar (januari 2006 tot januari 2011). De database werd samengesteld vanuit een viertal grote ziekenhuizen in de Randstad. Inclusie van patiënten was gebaseerd op de primaire kankerdiagnose opgenomen in de ziekenhuisregistratie middels de Diagnose Behandel Combinatie (DBC). Sinds 2004 zijn in Nederland DBCs geïntroduceerd teneinde gelijkwaardige informatie te verkrijgen van alle patiënten behandeld in de ziekenhuizen met betrekking tot diagnose, type en aard van de behandeling, zoals gespecificeerd door de medische staf [3, 4]. Vervolgens werd dit cohort gekoppeld aan de database van de Nederlandse Intensive Care Evaluatie (NICE) zodat patiënten met kanker en opgenomen op de IC in deze periode, vergeleken konden worden met patiënten uit hetzelfde cohort die niet opgenomen werden op de IC. NICE beschikt over een uitgebreide set gegevens van alle IC opnames van 84 ziekenhuizen in Nederland (ongeveer 90% van alle IC's in Nederland) [5]. Uiteindelijk werden 36,860 patiënten met tenminste één kankerdiagnose in de data base opgenomen. Van hen werd 6.4% opgenomen op de IC gedurende de 5 jaar durende evaluatie-periode. Chirurgie, al of niet gecombineerd met chemotherapie of bestraling, was de meest frequente behandelingsmodaliteit geassocieerd met IC opname (11.8% van alle patiënten die deze behandeling onderging). De fractie van patiënten die een curatieve behandeling onderging was hoger voor de groep die werd opgenomen op de IC dan voor de groep die niet opgenomen werd op de IC (42.2% versus 17.6%). De diagnose slokdarmkanker leidde het vaakst tot IC opname (27.3% van de totale groep met deze diagnose). Ook de andere gastro-intestinale maligniteiten zoals colorectaal carcinoom (CRC)(10.4%) en alvleesklier/galwegkanker (9.4%) waren frequent geassocieerd met IC opname. Hoewel in het hele cohort was het aantal vrouwen (54.0%) groter dan het aantal mannen, werden mannen meer dan twee maal zo frequent opgenomen op de IC (9.3% versus 4.0%). De overleving van kankerpatiënten opgenomen op de IC was significant lager (mediane overleving 771 dagen) dan die van de patiënten niet opgenomen op de IC (mediane overleving nog niet bereikt na 6 jaar) en uiteraard sterk afhankelijk van het type maligniteit. Desalniettemin was de lange termijn overleving van pati-

enten met verschillend type kanker substantieel na IC opname.

Ook voor hoofdstuk 3 tot 5 werd de NICE database gebruikt om de verschillende subgroepen van kankerpatiënten opgenomen op een Nederlandse IC verder te bestuderen: Hoofdstuk 3 betreft de analyse van kankerpatiënten die ongepland op de IC werden opgenomen. In hoofdstuk 4 en 5 beschrijven we de verschillende type chirurgische kankerpatiënten die of electief of na een spoed chirurgische ingreep op de IC werden opgenomen. Het doel van het onderzoek weergegeven in **Hoofdstuk 3** was een directe vergelijking van karakteristieken en mortaliteit tussen kankerpatiënten en patiënten zonder kanker op een IC na een ongeplande opname. Hiervoor werden alle ongeplande IC opnames in Nederland uit de NICE-database geregistreerd in de periode van januari 2007 tot januari 2011 gebruikt. Van de 140,154 acuut opgenomen patiënten had 10.9% kanker. Er was een groot verschil tussen de ongeplande chirurgische kankerpatiënten en de patiënten die om ongeplande medische reden werden opgenomen. Medische kankerpatiënten hadden bij opname een hogere morbiditeit; er was vaker een noodzaak tot mechanische beademing en gebruik van vasopressoren in de eerste 24 uur van de IC opname; deze groep had hogere Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV scores en verbleef langer op de IC (5.1 versus 4.6 dagen) in vergelijking met de ongeplande niet oncologische populatie. De ongeplande chirurgische kankerpatiënten hadden een beperkt verhoogde APACHE IV score bij opname op de IC en minder noodzaak tot beademen en gebruik van vasopressoren. De ziekenhuissterfte van medische kankerpatiënten was bijna twee maal zo hoog dan die van medische niet-oncologische patiënten die ongepland op de IC werden opgenomen (40.6% versus 23.7%). Dit was in veel mindere mate het geval voor chirurgische kankerpatiënten versus niet kankerpatiënten (17.4% versus 14.6%). De uiteindelijke conclusie van het hoofdstuk is dat ongeplande IC opname van kankerpatiënten een hogere morbiditeit en mortaliteit hebben en dat dit vooral geldt voor de groep opgenomen om medische redenen.

Hoofdstuk 4 betreft een studie naar karakteristieken, morbiditeit en mortaliteit van patiënten die opgenomen werden op de IC na het ondergaan van electieve oncologische chirurgie voor verschillende typen van kanker. Dit onderzoek omvatte 28,973 electieve chirurgische kankerpatiënten opgenomen op één van de 80 IC's aangesloten bij NICE gedurende een periode van vijf jaar (januari 2007 tot januari 2012). Deze groep vertegenwoordigde 9.0% van alle IC opnames in deze periode. Hiervan werd 77% gepland opgenomen, terwijl bij 23% tot postoperatieve IC opname besloten werd tijdens of direct na de chirurgische procedure. De meest frequente diagnoses waren CRC (25.6%), long kanker (18.5%) en tumoren van het centrale zenuwstelsel (14.3%). De mediane opnameduur voor alle patiënten tezamen was met 0.9 dagen, kort. Mechanische beademing (één op vier patiënten) en ondersteuning met vasopressoren (één op vijf patiënten) werden het meest frequent toegepast als ondersteunende therapie. Chirurgie voor slokdarmkanker was geassocieerd met de langste IC opnameduur (mediaan 2.0 dagen). De mortaliteit was laag, namelijk 1.4% op de IC en 4.7% in het ziekenhuis. De ziekenhuissterfte nam geleidelijk af in de opeenvolgende jaren van de analyse: van 5.7% in 2007 naar 4.1% in 2011. De uiteindelijke conclusie van te hoofdstuk is dat electieve oncologische chirurgie een significant deel van alle IC opnames betreft met een korte opnameduur en lage mortaliteit. In **Hoofdstuk 5** wordt vervolgens een andere oncologisch chirurgische populatie bestudeerd, namelijk patiënten met CRC die ongepland opgenomen werden op de IC na een spoedoperatie. Twee patiënt groepen werden vergeleken: de geselecteerde patiënten die acuut opgenomen werden op de IC na spoed chirurgie voor CRC en patiënten met een ongeplande IC opname na colorectale spoedchirurgie vanwege een niet oncologische reden.

Gegevens werden verkregen uit de NICE database in de periode januari 2007 tot augustus 2012. Uiteindelijk voldeden 1,575 patiënten met CRC en 9,920 niet-oncologische patiënten aan deze criteria. Patiënten opgenomen op de IC na chirurgie voor CRC hadden minder infectieuze complicaties (22.3% versus 41.0%) en een korter verblijf op de IC (mediaan 2.3 versus 2.8 dagen). Tevens was de IC sterfte voor patiënten na spoedchirurgie voor CRC lager (10.3% versus 12.9%). Ziekenhuis sterfte en verblijfsduur verschilden niet tussen beide groepen. In de multivariaat analyse bleek dat ziekenhuissterfte geassocieerd was met hoge leeftijd (>70 jaar), laag lichaamsgewicht, hoge APACHE IV score, chronische co-morbiditeit en gemetastaseerde maligniteit. Chirurgie voor CRC en geslacht waren niet geassocieerd met sterfte. De uiteindelijke conclusie van het onderzoek is dat spoedchirurgie voor CRC geen reden is om patiënten niet op de IC op te nemen.

Het doel van het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 6** was het vergelijken van pathogenen gevonden in bloedkweken bij kankerpatiënten en patiënten zonder een maligniteit, in een perifeer ziekenhuis in Nederland. Alle positieve bloedkweken van volwassen patiënten in de periode van januari 2005 tot januari 2011, verkregen in het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft, werden hiervoor gebruikt. In totaal werden 4,918 positieve bloedkweken bij 2,891 patiënten vastgesteld. Van hen had 13.4% een maligniteit. Zowel bij de kankerpatiënten als bij de niet kankerpatiënten kwamen Gram-positieve bacteriën frequenter voor (58.7 en 61.4%) dan Gram-negatieve micro-organismen (respectievelijk 31.8% en 32.3%). Gram-positieve organismen betrof in beide groepen vooral coagulase negatieve stafylococcen, *Staphylococcus (S.) aureus* en enterococcen. Kanker patiënten hadden twee maal zo vaak een positieve bloedkweek met *Enterococcus (E.) faecalis* en *E. faecium*. Van de Gram-negatieve organisme was *Escherichia (E.) coli* de meest frequente verwekker in beide groepen. *Pseudomonas (P.) aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* werden twee keer zo vaak gekweekt in kankerpatiënten. Van de positieve bloedkweken van kankerpatiënten betrof 3.0% schimmels, tegen 1.5% van bloedkweken bij niet kanker patiënten. De 90 dagen mortaliteit na een positieve bloedkweek van kankerpatiënten was hoger dan die van de niet oncologische populatie (respectievelijk 35.8% en 23.5%); het grootste verschil in mortaliteit was aanwezig bij Gram-negatieve bacteriëmie. Deze data suggereren dat specifieke micro-organismen frequenter gevonden worden bij patiënten met kanker (zoals enterococci, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* en schimmels) en dat de mortaliteit na een positieve bloedkweek veel hoger is voor patiënten met dan voor patiënten zonder een maligniteit. Kankerpatiënten met een centraal veneuze katheter hadden vaker Gram-negatieve bacteriën in de bloedkweek, en dit betrof vooral *P. aeruginosa*. Coagulase negatieve stafylococcen werden frequenter gevonden in bloedkweken van niet kanker patiënten met een centraal veneuze lijn. Er is nagenoeg geen verschil in antimicrobiële resistentie tussen de bacteriën gekweekt bij kanker en niet kanker patiënten.

In **Hoofdstuk 7** beschrijven we een studie naar de klinische meerwaarde en complicaties van geïnstalleerde Port-A-Caths (PACs) bij kankerpatiënten in het Reinier de Graaf Gasthuis. We rapporteren data verzameld over een periode van 6 jaar (januari 2005 – december 2010) in dit ziekenhuis. We vergeleken indicaties, gebruiksduur en complicatie-aard en frequentie tussen patiënten met en zonder kanker bij wie een PAC geïnstalleerd werd. In de studieperiode werden bij 152 kankerpatiënten 170 PACs ingebracht, en bij 21 niet kankerpatiënten 35 PACs. Dit betekende in totaal 82,339 dagen PAC gebruik. De meerderheid van de kankerpatiënten had een solide tumor (97%). Verwijdering van de PAC om reden van complicaties geschiedde vaker in de groep van de niet oncologische patiënten (42.9% versus 14.7%), en ook het aantal

PAC geassocieerde infecties was lager in de patiënten met kanker dan in de groep zonder een maligniteit (0.35 versus 1.43 infecties per 1000 PAC dagen). In de bestudeerde groep werd geen PAC geassocieerde trombose aangetroffen. De uiteindelijke conclusie van het onderzoek luidt dan ook dat PAC gebruik in kankerpatiënten veilig is en gepaard gaat met weinig complicaties, wanneer vergeleken met PAC gebruik bij patiënten zonder kwaadaardige ziekte.

Discussie

Intensieve behandelingen voor maligne ziekten met bestraling, chemotherapie en agressieve chirurgie hebben geleid tot een toename van de curatiekans [1, 2]. Dit succes heeft een prijs: intensieve anti-kanker therapieën zijn geassocieerd met kans op orgaanschade door de cytostatica, bestralingen, chirurgische complicaties en een verhoogde gevoeligheid voor infecties [6]. Enkele decennia geleden werd de diagnose kanker nog als een contra-indicatie voor opname op een IC gezien. Maar als gevolg van de effectievere behandelingen voor vele maligniteiten is de houding van clinici, waaronder intensivisten betrokken bij de intensieve zorg en ondersteuning van deze populatie veranderd [6, 7]. Na 1996 wordt door enkele onderzoekers een IC-opname als onafhankelijke parameter voor betere uitkomst van kankerpatiënten beoordeeld [8, 9]. Factoren die bijdragen aan deze verandering op de IC zijn een betere en adequate triage voor overplaatsing, verbetering van herkenbaarheid en infrastructuur voor oncologische complicaties en uiteraard een verdere verbetering van de IC geneeskunde en management van bijvoorbeeld sepsis en acute longschade.

Indicaties voor IC opname van kankerpatiënten

Redenen voor IC opname van kankerpatiënten betreffen complicaties veroorzaakt door de maligniteit zelf, postoperatieve zorg, andere complicaties als gevolg van de antikanker therapie en noodzaak van intensieve zorg niet gerelateerd aan de kanker (behandeling). De meest voorkomende redenen van opname zijn postoperatieve zorg, respiratoire insufficiëntie, infectie en sepsis, bloedingen en direct oncologische spoedsituaties [10, 11]. Beslissingen betreffende IC opname van acuut zieke patiënten met een maligniteit blijken complex. Acute verslechtering van patiënten met kanker kan zich op verschillende wijzen manifesteren met als gevolg een veelheid aan mogelijke interventies. Vroege herkenning en overplaatsing naar de IC kan levensbedreigende kanker gerelateerde complicaties minimaliseren. De huidige consensus is dat de beste kandidaten voor IC opname die kankerpatiënten zijn die goede therapeutische opties hebben voor de oncologische aandoening en het ontstane klinisch beeld, en uiteraard die patiënten bij wie de maligniteit in een (langdurige) remissie is geraakt [7, 12]. Dat betekent dat voor elke kankerpatiënt bij wie een IC opname overwogen wordt de afweging gemaakt moeten worden tussen de prognose en behandelmogelijkheden van de onderliggende maligniteit, de mate van comorbiditeit en de therapeutische ruimte voor interventie in de acute klinische verslechtering. Wanneer er onvoldoende informatie is om de prognose van een patiënt voor IC opname te voorspellen is het redelijk een korte periode van intensieve zorg op de IC aan te bieden met afspraken voor een herbeoordeling na enkele dagen [12, 13]. Indien er gedurende deze "ICU-trial" geen verbetering is opgetreden kan dan in tweede instantie besloten worden de IC zorg te beëindigen. Deze strategie wordt ondersteund door recente publicaties waarin de duur van mechanische beademing (> 3 dagen), langdurige noodzaak van vasopressoren en dialyse een negatieve impact hebben op de overleving van patiënt [14, 15]. Figuur 1 beschrijft

in vijf stappen een strategie voor IC opname voor oncologische patiënten volgens Azoulay et al. De basis betreft de kankerpatiënt met een goede prognose en conditie die optimaal behandeld dient te worden op de IC. Vervolgens zal elke andere klinische conditie van patiënten weer tot een volgend alternatief leiden, en dus tot nieuwe overwegingen tijdens de IC opname (Figuur 1) [6].

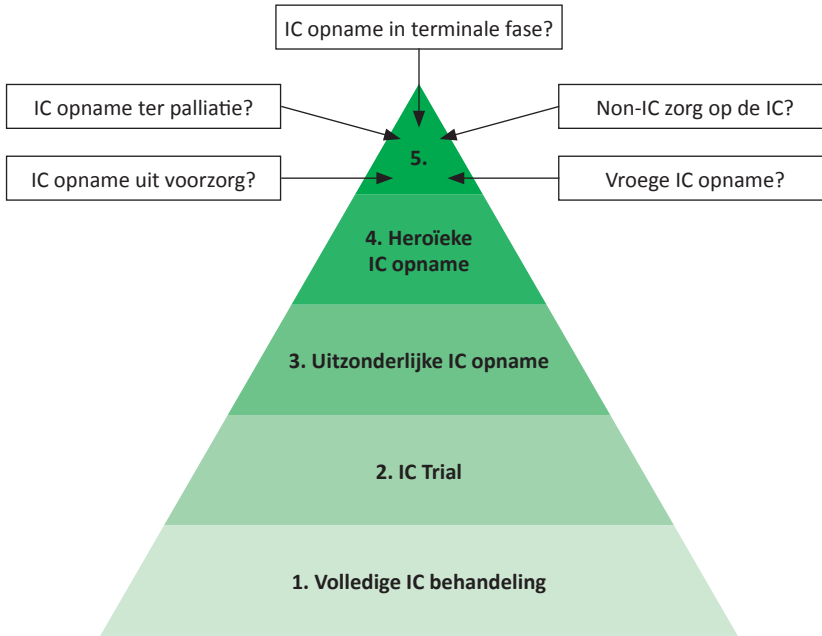
Terwijl de indicaties voor opname op een IC voor kankerpatiënten redelijk goed bestudeerd zijn, is de kennis over het relatieve aantal IC opnames van een algemene oncologische populatie beperkt. In Hoofdstuk 2 wordt deze vraag verder uitgewerkt en geanalyseerd. De eerste conclusie dat chirurgie het meest frequent leidt tot IC opname is op zich niet verrassend [7, 10, 11]. Ook in **Hoofdstuk 4** hebben we op basis van de data uit NICE en de gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie een schatting gedaan naar de fractie van patiënten die na een oncologische operatie op de IC worden opgenomen in verhouding met de totale groep kankerpatiënten die een oncologische operatie ondergaan [16]. De gegevens uit hoofdstuk 2 en 4 verschillen aanzienlijk, hetgeen zich laat verklaren doordat de bestudeerde populaties niet overlappen (bijvoorbeeld ‘alle type chirurgische opnamen’ in hoofdstuk 2 en alleen ‘electieve chirurgie’ in hoofdstuk 4). Tevens gebruikten we andere methoden om de verschillende groepen te definiëren (in hoofdstuk 2 met behulp van koppeling van de DBCs aan NICE en in hoofdstuk 4 een vergelijking van de gegevens van de NICE database met een ruwe schatting van de Nederlandse Kanker Registratie). Maar beide studies zijn consequent in de conclusies dat vooral slokdarmkanker, alvleesklier/ galwegkanker en CRC geassocieerd zijn met frequente IC opname.

Klinische karakteristieken en mortaliteit van kankerpatiënten opgenomen op de IC

Meerdere publicaties rapporteren een verbetering van ziekenhuissterfte van kritisch zieke kankerpatiënten in de laatste decennia [8, 17-22]. De oorzaak hiervan is niet helemaal duidelijk, maar een zekere rol is weggelegd voor verbeterde IC zorg als zodanig, verbeterde diagnostiek en behandelopties, alsmede een verandering in de triage voor opname op de IC van de oncologische populatie leidend tot selectie van hen met de beste kansen op overleving [6].

De meest recente data aangaande mortaliteit en morbiditeit van kankerpatiënten op de IC zijn gegenereerd op basis van single-center analyses, en veelal in gespecialiseerde (hemo-)oncologische IC's [6]. Een essentieel verschil met deze oudere data en de studies zoals beschreven in hoofdstuk 2-5 van dit proefschrift is dat dit onderzoek gericht is op de uitkomst van kankerpatiënten opgenomen op de algemene IC van de ziekenhuizen in Nederland. De studie beschreven in **Hoofdstuk 3** kan vergeleken worden met twee recentere multicenter studies betreffende uitkomstanalyse van kankerpatiënten opgenomen op algemene IC's [23, 24]. Deze studies verschillen echter kwantitatief met de data weergegeven in Hoofdstuk 3 (respectievelijk > 34,000 versus 473 en 717 kankerpatiënten) en ten aanzien van de periode waarin de data zijn verzameld (respectievelijk vier jaar versus twee weken en twee maanden) [23, 24]. De conclusies van de drie studies laten zich toch goed vergelijken en resumerend kan gesteld worden dat een diagnose van kanker bij opname op de IC niet zeldzaam is en varieert tussen 13.5% (hoofdstuk 3), 15.0% [23] en 21.5% [24]. Uit hoofdstuk 3 blijkt verder dat ongeplande IC opname van kankerpatiënten minder frequent geschiedt (9.5%). Een mogelijke verklaring is dat men minder bereid is kankerpatiënten in acute nood over te plaatsen naar een IC gezien de onderliggende zorgelijke diagnose. Inderdaad blijkt uit de verkregen data in hoofdstuk 3 dat de prognose van kankerpatiënten opgenomen op de IC sterk afhankelijk is van het opna-

Figuur 1: Alternatieve overwegingen voor weigering van IC opname van kankerpatiënten die behoefte hebben intensieve zorg en orgaanondersteunende therapie zoals verzorgd op de IC (gereproduceerd uit ref. 6, met toestemming)



Type IC opname	Klinische situatie
1. Volldige IC behandeling	Nieuwe kanker diagnose. Maligniteit in complete remissie.
2. IC - trial	Verwachtingen van gestarte behandeling niet bekend of nog onzeker.
3. Uitzonderlijke IC opname	Behandeling nog niet getest in een kritisch zieke kankerpatient.
4. Heroïeke IC opname	Behandelaars zoals (hemato-)oncoloog en intensivist adviseren tegen een IC opname, maar patient en naasten dringen aan.
5. Suggesties voor andere type IC opnamen	
IC opname uit voorzorg	IC opname kan, bij eerste presentatie van de maligniteit, kans op orgaan falen beperken/voorkomen. (bijv. tumor-lysis, respiratoire insufficiëntie).
Vroege IC opname	Ter voorkoming van snelle verslechtering van orgaanfuncties die al gecompromiteerd zijn. Ter voorkoming van late IC opname (geassocieerd met hogere mortaliteit).
IC opname ter palliatie	IC opname voor maximaal niet- invasieve- beademing.
Non-IC zorg op de IC	IC-opname voor korte interventie (verwijdering lijnen, toedienen medicatie).
IC opname in terminale fase	IC opname is noodzakelijk voor opstarten palliatieve maatregelen en symptoom behandeling.

me type. De mortaliteit van medische (niet-chirurgische) kankerpatiënten is veel hoger dan van medische patiënten zonder kanker. Dit geldt in mindere mate voor de vergelijking tussen chirurgische kankerpatiënten en chirurgische patiënten zonder kanker. Ook in de analyse van Soares is aangetoond dat medische kankerpatiënten een hogere IC- en ziekenhuissterfte kennen (respectievelijk 44% en 58%) dan kankerpatiënten opgenomen op de IC na ongeplande chirurgie (respectievelijk 23% en 37%) ([24]. Hieruit blijkt dat data betreffende morbiditeit en mortaliteit van kankerpatiënten opgenomen op de IC alleen geïnterpreteerd kunnen worden indien informatie over opname type bekend is (gepland of ongepland en medisch versus chirurgisch).

De follow-up van de patiënten in hoofdstuk 3 is beperkt tot de duur van de ziekenhuisopname. Dit criterium wordt veelal gebruikt in de bestudering van deze populatie. Kennis over de impact op overleving, morbiditeit en kwaliteit van leven op langere termijn na IC opnames van oncologische patiënten is veel beperkter. Data zoals tot heden gepubliceerd suggereren een toename van mortaliteit van kankerpatiënten tot meerdere jaren na opname op de IC, in vergelijking met patiënten zonder kanker met dezelfde leeftijd, en geslacht [25-27]. Ook de recent gepubliceerde data uit Nederland betreffende een 3-jaars follow-up na IC opname tonen aan dat de groep van kankerpatiënten een bijna twee maal zo hoge mortaliteit hebben dan andere IC populaties [28]. Uit **Hoofdstuk 2** blijkt tevens dat kankerpatiënten die opgenomen zijn op de IC een veel slechtere overleving hebben dan kankerpatiënten die niet op een IC opgenomen zijn.

Chirurgische kankerpatiënten op de IC

In de laatste jaren worden steeds meer kankerpatiënten opgenomen op de IC na grote oncologische operaties. Het type operatie voor de verschillende maligniteiten verschilt uiteraard met een eigen risico op postoperatieve complicaties en noodzaak van intensieve zorg. Vele studies hebben gerapporteerd over postoperatieve morbiditeit en mortaliteit in een ongeselecteerde chirurgische groep [29-33]. Minstens zoveel data zijn beschikbaar over postoperatieve mortaliteit na electieve oncologische chirurgie [34-40]. Echter, er is slechts beperkte informatie over het effect van IC opname na electieve kankerchirurgie. De enige studie tot heden, gepubliceerd in 2010, maakte geen onderscheid tussen het type kanker en operatie en betrof maar 381 patiënten. De mediane IC opnameduur was 2 dagen en de IC mortaliteit was 6% [24]. In **Hoofdstuk 4** worden unieke data van bijna 29,000 patiënten geanalyseerd met betrekking tot morbiditeit en mortaliteit na electieve oncologische chirurgie opgenomen op de IC. De ziekenhuismortaliteit voor de verschillende type oncologische chirurgie komt overeen met eerdere publicaties betreffende chirurgie voor longkanker [41], slokdarmkanker [42, 43], pancreas [44], gynaecologische tumoren [45], blaaskanker [46] en KNO-tumoren [47, 48]. In hoofdstuk 4 wordt duidelijk dat ongeveer een kwart van de patiënten die een electief oncologische operatie ondergaan CRC hebben, maar dat bij een significant deel (één derde) de indicatie voor IC opname pas tijdens of na de operatie gesteld wordt. In **Hoofdstuk 5** ligt het accent op spoedoperaties van patiënten met CRC. Deze analyse is van actuele waarde daar recente data uit Groot-Brittannië aantonen dat een kwart van de patiënten met dikke darm kanker zich in een spoedsituatie presenteren en acuut geopereerd moeten worden [49], terwijl duidelijk is dat een spoedlaparotomie voor CRC een negatieve impact heeft op de overleving [50, 51]. We beschrijven in hoofdstuk 5 een hoge IC en ziekenhuis sterfte (respectievelijk 10% en 22%) na CRC spoedchirurgie. Dit is in overeenstemming met eerdere publicaties [50, 51]. Overigens

bleek er geen verschil in ziekenhuissterfte van patiënten die een spoedoperatie ondergaan voor CRC of om andere redenen; de IC sterfte was juist wat lager. De patiëntenpopulatie voor deze analyse kenmerkt zich door spoedchirurgie en spoed IC opname. Wij gebruikten geen gegevens van patiënten die niet postoperatief werden opgenomen op de IC en een vergelijking met deze groep is derhalve niet mogelijk. De beslissing om patiënten op te nemen op een IC is deels subjectief en kan verschillen per ziekenhuis of regio. De beschreven resultaten dienen in deze context geïnterpreteerd te worden.

Infecties bij patiënten met kanker

Infecties bij patiënten met een oncologische aandoening zijn vaak de oorzaak van een verlengde ziekenhuisopname [52]. Kanker is geassocieerd met een hogere kans op bacteriëmie en sepsis [53-55] en deze systemische infecties zijn een belangrijke doodsoorzaak bij kankerpatiënten [56-58]. Er is veel onderzoek gedaan naar de impact op morbiditeit en mortaliteit van infecties door de verschillende micro-organismen bij kanker patiënten. Daaruit komt naar voren dat niet alleen banale micro-organismen tot ernstige schade kunnen leiden, maar ook laag virulente verwekkers, zoals enterococcon, hebben een significante invloed op morbiditeit en mortaliteit in deze kwetsbare populatie [59, 60]. In verschillende hoofdstukken van dit proefschrift wordt aandacht besteed aan de rol van infecties bij kankerpatiënten. Uit **Hoofdstuk 3** blijkt dat ongeveer een derde van de niet chirurgische kankerpatiënten die acuut op de IC opgenomen wordt een gedocumenteerde infectie heeft, wat veel meer is dan bij de niet oncologische patiënten. In hoofdstuk 5 blijkt dat bij één op de tien patiënten opgenomen op de IC na spoedchirurgie voor CRC een sepsis wordt gedocumenteerd. Uit de resultaten in **Hoofdstuk 6** blijkt dat Gram-positieve bacteriën het meest vertegenwoordigd zijn in bloedkweken van zowel kankerpatiënten als patiënten zonder kanker, hetgeen overeenkomt met eerdere publicaties [61-64]. Wij vonden echter geen relatie met het risico op een bacteriëmie met een specifieke verwekker, zoals eerder werd beschreven voor *S. aureus* [65], *E. coli* [66] en *K. pneumoniae* [67]. Alleen voor *P. aeruginosa* bleek een relatie met kanker, zoals eerder gerapporteerd [68]. Het lijkt geen twijfel dat veroorzakers van bacteriëmie en dientengevolge de morbiditeit kan verschillen tussen de ziekenhuizen, afhankelijk van patiëntenpopulatie, type ziekenhuis (oncologisch centrum, transplantatie-unit of algemeen ziekenhuis) en het spectrum van antibiotica resistentie in het betreffende instituut.

In **Hoofdstuk 7** bestuderen we het infectie- en complicatierisico van het gebruik van centraal veneuze lijnen, in het bijzonder PACs, in kankerpatiënten en niet-oncologische patiënten. PACs worden frequent gebruikt bij patiënten met noodzaak tot veneuze toegang voor intraveneuze medicatie, zoals chemotherapie en ondersteunende zorg. Een opvallende bevinding in deze studie is dat kankerpatiënten een minder grote kans hadden op verwijdering van de PAC als gevolg van een infectie dan niet kankerpatiënten ondanks hun grotere kwetsbaarheid als gevolg van de verminderde weerstand voor infecties. De beste verklaring hiervoor lijkt het feit dat vooral verpleegkundigen op (hemato-)oncologie afdelingen veel ervaring hebben met PACs en kwetsbare patiënten, in tegenstelling tot verpleegkundigen op andere afdelingen in het ziekenhuis, waar patiënten met PACs veel minder frequent gezien en behandeld worden. De incidentie van PAC infecties in deze analyse (11.8%) is vergelijkbaar met eerdere studies en publicaties [69-71]. Ook de veroorzakende micro-organismen (veelal coagulase negatieve stafylokokken en *S.aureus*) komen overeen met eerdere data [71, 72].

Invloed van geslacht

Geslacht kan van invloed zijn op de aard van de complicaties en therapeutische interventies op een IC. Hoewel de totale IC sterfte niet verschilt tussen mannen en vrouwen [73, 74], hebben mannen een grotere kans op sepsis [74-76]. Tevens vinden bij de mannen vaker therapeutische interventies plaats op de IC dan bij vrouwen [73, 77]. In dit proefschrift hebben we de impact van geslacht op de verschillende uitkomstparameters bij kankerpatiënten in kaart gebracht. Uit **Hoofdstuk 2** blijkt dat meer mannen dan vrouwen met kanker werden opgenomen op de IC terwijl de bestudeerde oncologische populatie uit meer vrouwen bestond. Dit kan deels verklaard worden door het feit dat de prevalentie van borstkanker bij vrouwen hoog is, deze patiënten lang leven en zij maar zelden op de IC worden opgenomen. Voor nagenoeg alle kankerdiagnosen afzonderlijk vonden we een hoger percentage mannen opgenomen op de IC dan vrouwen met uitzondering van slokdarmkanker. Deze bevinding staat niet op zichzelf, ook uit andere studies blijkt een discrepante verhouding in IC zorg en opname tussen mannen en vrouwen [73, 77-79]. Tot heden is hiervoor geen goede verklaring gevonden, een goede reden voor verder onderzoek. In **Hoofdstuk 5** werd op basis van voorgaand onderzoek [80-83] verwacht dat geslacht van invloed is op het ziektebeloop en mortaliteit van acute CRC chirurgie. Behoudens een klein geslachtsverschil in mortaliteit bij patiënten die een spoedlaparotomie ondergingen voor andere indicatie dan CRC, was de impact van het geslacht minimaal, ook na correctie voor andere co-variabelen.

Suggesties voor de toekomst

De kennis over de karakteristieken van kankerpatiënten opgenomen op de IC is inmiddels uitgebreid. De meeste studies betreffen retrospectieve onderzoeken met een case mix van chirurgische en niet-chirurgische kankerpatiënten en een diversiteit van oncologische diagnosen zoals solide tumoren, hematologische maligniteiten en patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan. De resultaten van deze studies zijn moeilijk te vergelijken als gevolg van variatie in criteria voor IC opname en ontslag, voor palliatieve maatregelen en voor besluitvorming ten aanzien van terminale zorg. Er zijn dus nog heel wat actuele onderzoeksvragen aangaande de impact van een IC opname op verschillende oncologische patiëntenpopulaties, vooral onderzoek bij patiënten die om andere reden opgenomen worden dan direct postoperatieve zorg. Een van de meest relevante vragen betreft de lange termijn effecten en overleving van kankerpatiënten na IC opname. Het is van grote waarde te kunnen onderbouwen of de IC opname uiteindelijk leidt tot een verbeterde overleving met acceptabele kwaliteit van leven. Verder onderzoek naar kwaliteit van leven en fysieke conditie in de jaren na de IC opname is hiervoor van belang. Kortom: wat is de patiënt (en de familie) er mee opgeschoten dat er een high-impact verblijf op de IC heeft plaatsgevonden? En belangrijk, kan deze patiënt uiteindelijk weer verder behandeld worden met bijvoorbeeld chemotherapie en bestraling ter verbetering van de oncologische conditie?

Dus verder onderzoek is noodzakelijk naar voorspellende factoren die de kans op sterfte op de IC van kankerpatiënten beter in kaart brengen. Factoren die een belangrijke rol speelden in het verleden, zoals neutropenie, hoeven niet meer actueel te zijn. Initieel werd neutropenie als een klassieke voorspeller van mortaliteit gezien [84], maar inmiddels bevestigen meerdere studies vanuit verschillende continenten (België en Brazilië) dat de IC sterfte niet meer gecorreleerd is aan neutropenie [85] [24]. Andere klassieke variabelen zoals leeftijd en type kanker zijn

ook niet meer consequent gerelateerd aan een hogere IC sterfte. Deze wordt namelijk vooral beïnvloed door de IC opname criteria [6], terwijl IC opname op haar beurt weer sterk beïnvloed wordt door de verdere ontwikkeling van minder invasieve procedures voor grote oncologische problemen, bijvoorbeeld laparoscopische ingrepen bij abdominale maligniteiten en de recent ontwikkelde endoscopische slokdarmresecties [86].

Al met al is er een toenemende behoefte aan adequate opname criteria voor kankerpatiënten op de IC. De balans tussen (niet-)invasieve behandelingen en voorkomen dat er onnodig uitstel optreedt van optimale therapie is kwetsbaar. Dit geldt vooral voor de oncologische populatie. De huidige triagecriteria voor IC opname kunnen hier ter discussie worden gesteld. In een recente publicatie is inderdaad aangetoond dat 20% van de kankerpatiënten die afgewezen werden voor IC opname om reden van een te goede conditie, uiteindelijk toch overleed in het ziekenhuis (veelal nog na een uitgestelde IC opname), terwijl 25% van de kankerpatiënten die geweigerd werden om redenen van een te slechte conditie uiteindelijk overleefden [87]. Uitgestelde IC opname (of late IC opname) van kankerpatiënten met multipel orgaan falen heeft een slechte prognose, waarbij het type en aantal organen dat faalt een goede voorspellende waarde hebben voor sterfte [15, 21]. Hoewel vroege IC opname de kans op sterfte vermindert [18], zal voor de oncologische populatie de criteria nog verder uitgewerkt moeten worden door bijvoorbeeld in onderzoek verband te randomiseren tussen vroege IC opname (bij falen van één orgaansysteem) versus geen IC opname of verlate IC opname. Een goede klinische conditie van de patiënt voor start van de acute verslechtering leidende tot noodzaak van IC opname, geeft de beste kans op overleving op de IC [88]. Het is overigens niet duidelijk of de conventionele performance scores zoals gebruikt in de objectivering van de oncologische patiënt (bijvoorbeeld Karnofsky-status of WHO performance score) een meerwaarde hebben om het succes van een IC opname te bepalen. De eerder genoemde "ICU-trial", waarbij na drie dagen van IC zorg opnieuw wordt beoordeeld of de conditie van patiënt ten goede verandert (doorzetten intensieve zorg) of verslechtert (stop intensieve zorg), kan een geschikter instrument blijken om patiënten met kanker de maximale mogelijkheid tot herstel te bieden [12, 15]. De duur van een dergelijke "proefperiode op de IC" kan verder onderzocht worden, daar een verslechtering van de klinische toestand van patiënt uiteindelijk zal leiden tot een dialoog ter introductie van de terminale fase, met alle consequenties voor patiënt en familie [89]. Deze veranderde instelling van de zorggevers op de IC naar de patiënt en familie heeft veel implicaties. Gesprekken over beëindiging van orgaanfunctie vervangende therapieën en andere ondersteunende maatregelen, dienen helder en duidelijk te geschieden. Samenspraak tussen intensivisten en de oncologisch verantwoordelijken is onontbeerlijk. Protocolen, geïmplementeerd om de kwetsbare dialoog aangaande reanimatie codes en consequenties van maximaal ondersteunende therapieën tussen patiënt, naasten en behandelaars, structuur te geven zijn onontbeerlijk. In geval van acute verslechtering van een dergelijke patiënt behoort het spoed-interventie team van het ziekenhuis hierover goed geïnformeerd te worden en dit team kan beslissen een patiënt vroeg in het beloop over te plaatsen naar de IC. Een goede, ziekenhuis brede, set van afspraken is hiervoor belangrijk. Indien een patiënt met kanker is opgenomen op de IC is dagelijks overleg tussen intensivist en oncologisch specialist vanzelfsprekend. De intensivisten behoren geïnformeerd te worden over het beloop van de kanker en het behandelperspectief van de patiënt wanneer hij of zij voldoende hersteld is. Indien een kankerpatiënt nog niet door de IC wordt overgenomen maar ernstig ziek is, zal de medische en verpleegkundige staf zich hiervan goed bewust moeten blijven. Klinische evaluatie door de ver-

antwoordelijke specialist (al of niet begeleid door arts-assistenten) van de vitale parameters en verschillende orgaansystemen, is geïndiceerd. Zo kan een snelle verslechtering geconstateerd worden en leiden tot tijdige overplaatsing naar de IC.

In dit proefschrift is niet ingegaan op de mogelijkheid om intensieve kankertherapieën, zoals chemotherapie, te combineren met een verblijf op de IC. Uit de studies betreffende deze problematiek kan worden opgemaakt dat toedienen van chemotherapie op de IC mogelijk is en niet leidt tot hoge mortaliteit of onverwachte morbiditeit [90, 91]. Bovendien lijken kankerpatiënten met een septische shock na chemotherapie een betere korte termijn prognose te hebben dan septische kankerpatiënten zonder chemotherapeutische behandeling [90, 91]. Hoewel NICE veel informatie bevat over de meerderheid van de Nederlandse IC patiënten, wordt specifieke oncologische informatie en dus verstrekking van chemotherapie op de IC, niet geregistreerd. Daar de NICE database op zichzelf staat en niet gelinkt is met bijvoorbeeld de ziekenhuisapotheek, is inzicht in cytostaticaverstrekkingen op de IC niet goed mogelijk. Tegenwoordig worden veel kankerpatiënten intensief, multidisciplinair, behandeld ter vergroting van de kans op curatie. Inzicht in effecten van deze therapieën op uitkomst van de IC opname is van groot belang, niet alleen voor intensivisten, maar ook voor alle oncologisch specialisten zoals medisch oncologen, hematologen, radiotherapeuten en oncologisch chirurgen.

Ter afsluiting kunnen we stellen dat de overleving van patiënten met kanker opgenomen op de IC allengs toeneemt als gevolg van verbeterde oncologische behandelingsstrategieën en ondersteuning op de IC. Het managen van kritisch zieke kankerpatiënten op de IC eist een speciale instelling van de intensivist en een nauwe samenwerking tussen hen en oncologisch specialisten. Goede afspraken onderling zullen een positieve impact hebben op de kansen van de patiënt met een maligniteit. De kankerspecialisten behoren de staf van de IC goed te informeren over de curatieve behandelopties en prognose van de kwaadaardige ziekte. Op hun beurt, kunnen intensivisten, weer beter de prognose van een patiënt met acuut (multi-)orgaanfalen inschatten. Opname op de IC is een gezamenlijke beslissing van intensivist, oncologisch specialist en uiteraard de wil van de patiënt en naasten. Beslissingen betreffende niet gebruiken of staken van orgaanfunctie vervangende therapieën moeten in gezamenlijkheid genomen worden, en de informatie naar patiënt en naasten zal door beide medisch specialisten uitgedragen moeten worden. Een verdere uitbreiding van de samenwerking tussen beiden behandelaars is eminent, mede daar uitbreiding van expertise een verbetering en optimalisering van de zorg van deze bijzondere patiëntenpopulatie in onze ziekenhuizen garandeert.

Referenties

Zie de referenties van Hoofdstuk 8.